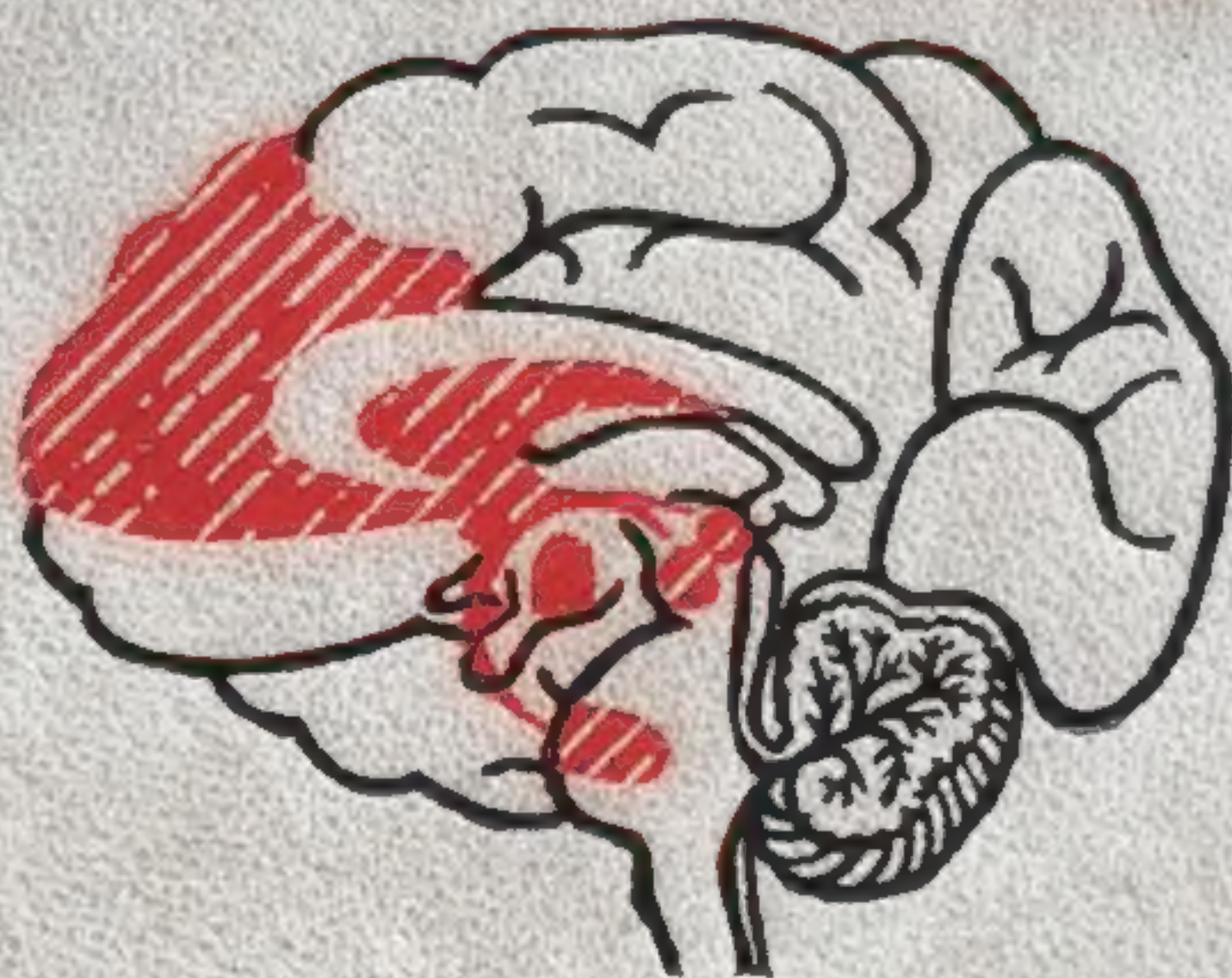


А.В. Вальдман, В.П. Пошивалов

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ
ВНУТРИВИДОВОГО
ПОВЕДЕНИЯ**

МЕДИЦИНА 1984



А. В. Вальд

ФАРМА

ВНУ

Ленингр

А. В. Вальдман, В. П. Пошивалов

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ
ВНУТРИВИДОВОГО
ПОВЕДЕНИЯ**

ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»
Ленинградское отделение 1984



Вальдман А. В., Пошивалов В. П. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. — Л.: Медицина, 1984. — 208 с., ил.

А. В. Вальдман — акад. АМН СССР, дир. НИИ фармакологии АМН СССР; В. П. Пошивалов — руководитель отдела фармакологии 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, д-р мед. наук.

Монография обобщает многолетние исследования авторов по проблеме психофармакологии внутривидового поведения. Монография впервые суммирует экспериментальные данные и концепции, представляющие новое направление в экспериментальной психофармакологии — этологическую и популяционную фармакологию. Рассматриваются методологические, теоретические и экспериментальные аспекты моделирования патологии поведения и ее фармакологическая коррекция. Новым является освещение вопросов разработки фармакоэтологических методов исследования психотропных средств, описания и систематизации элементов поведения животных. Приводятся оригинальные методы регистрации и анализа внутривидового поведения. Авторы рассматривают и анализируют роль групповых факторов в реализации эффектов психотропных средств различных классов, показывают принципиальные пути фармакологического контроля поведения группы. На основе многочисленных экспериментальных данных анализируется роль ГАМК-ергических, катехоламинергических, серотонинергических и холинергических систем в интеграции внутривидовой общительности, агрессии и защиты. В монографии детально рассматриваются фармакоэтологические спектры и нейроэтологические механизмы действия основных прототипов психотропных средств (нейролептиков, транквилизаторов, психостимуляторов, антидепрессантов), а также нейропептидов (опиатоподобных, гипоталамо-гипофизарных). Рассматривается возможная роль пептидов в регуляции внутривидового поведения.

Книга рассчитана на фармакологов, физиологов, психиатров, этологов.

В книге 68 рисунков, 32 таблицы, 4 схемы, библиография — 337 названий.

For Summary see page 206.

Рецензент: зав. кафедрой фармакологии ВМедА им. С. М. Кирова д-р мед. наук проф. Виноградов В. М.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ — адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн
 АХ — aцeтилxoлин
 БДЗ — бeнзoдиaзeпинy
 ГАМК — гaммa-aминoмaслянaя кислoтa
 ГА-ГАМК — гaммa-aцeтилeн-ГАМК
 ГАМК-Т — ГАМК-тpaнcaминaзa
 ДА — дoфaмин
 ДБГ — дoфaмин-бeтa-гидpoкcилaзa
 ДОФА — 3,4-дигидpoкcифeнилaлaнин
 КТ — киoтopфин
 ЛГ-РГ — лyтeинизирyющий гoрмoн-pилизинг-гoрмoн (люлибepин)
 МЕТ-ЭНК — мeтиoнин-энкeфaлин
 МИФ-1 — мeлaнoцитингибиpующий фaктop-1
 α-МСГ — aльфa-мeлaнoцитcтимулиpующий гoрмoн
 НА — нopaдpeнaлин
 НЕО-ЭНД — нeo-эндopфин
 6-ОНДА — 6-гидpoкcидoфaмин
 ОПТ — oпиaты
 5-ОТФ — 5-oкситpиптoфaн
 ПХФА — пapa-хлopфeнилaлaнин
 СА-ЭНК — cинтeтичecкий aнaлoг энкeфaлинoв
 СГГП — cинтeтичecкиe гипoтaлaмo-гипoфизapныe пeптиды
 СЕ — cepoтoнин
 ССТ — coмaтocтaтин
 ТРГ — тирeoтpoпин-pилизинг-гoрмoн
 ЭТГ — этoгpaммa
 вв. — внyтpивeннo; внб. — внyтpибpюшиннo; вм. — внyтpимышeчнo;
 внж. — внyтpижeлyдoчкoвыe инъeкции; пк. — пoдкoжнo; пo. — чepeз poт

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Предисловие	4
Глава 1. Методологические, теоретические и экспериментальные аспекты моделирования патологии поведения и ее фармакологическая коррекция	6
Методологические аспекты экспериментальной психофармакологии внутривидового поведения	6
Экспериментальное моделирование патологии поведения у животных (внутривидовые аспекты)	13
Изучение фармакологических профилей (спектров) активности психотропных средств в эксперименте	21
Глава 2. Фармакоэтологические методы исследования психотропных средств	28
Описание и систематизация элементов поведения — этологический атлас для фармакологических исследований	29
Разработка методов регистрации и анализа внутривидового поведения, принципов оценки эффектов психотропных средств	42
Комплексное изучение внутривидового и индивидуального поведения на модели длительной изоляции животных	52
Значимость этологических методов для экспериментальной психофармакологии	66
Глава 3. Групповые факторы в реализации эффектов психотропных средств и фармакологический контроль поведения группы	67
Количественный состав групп и эффект психотропных средств	67
Качественный состав групп и эффект психотропных средств	75
Фармакологический контроль поведения группы	79
Глава 4. Действие нейрофармакологических и нейрохимических средств на внутривидовую агрессию, защиту и общительность	91
ГАМК-ергические системы в контроле внутривидовой агрессии, защиты и общительности	92
Катехоламинергические механизмы внутривидовой агрессии, защиты и общительности	99
Серотонинергические механизмы внутривидовой агрессии, защиты и общительности	105
Холинергические системы в интеграции внутривидовой агрессии, защиты и общительности	111

Глава 5. Фармакоэтологические спектры и нейроэтологические механизмы действия основных прототипов психотропных средств 114

Этологические спектры психодепрессантов и психостимуляторов при их однократном введении	114
Этологические спектры психодепрессантов и психостимуляторов в условиях длительного введения	134
Этологический подход к анализу действия антидепрессантов	146
Прикладные аспекты использования этологического подхода к анализу спектров действия психотропных средств	152

Глава 6. Этологические аспекты действия нейропептидов на внутривидовое поведение 157

Роль нейропептидов в контроле внутривидового поведения	157
Этологические аспекты действия опиатоподобных пептидов	161
Этологические аспекты действия гипоталамо-гипофизарных пептидов	170
Заключение	185
Список литературы	191

АРТУР ВИКТОРОВИЧ ВАЛЬДМАН,
ВЛАДИМИР ПАВЛОВИЧ ПОШИВАЛОВ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
ВНУТРИВИДОВОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Заведующая редакцией *Р. С. Горяинова*
Редактор *В. А. Гусель*
Художественный редактор *А. И. Приймак*
Переплет художника *В. В. Белякова*
Технический редактор *Л. Б. Резникова*
Корректор *Р. И. Гольдина*

ИБ № 3321

Сдано в набор 03.02.84. Подписано в печать 04.09.84. М-24342. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. 13,0 усл. печ. л. 13,0 усл. кр.-отт. 14,34 уч.-изд. л. Тираж 1360 экз. Заказ 64. Цена 2 р. 50 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательства, полиграфии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармакология внутривидового поведения (фармакоэтология) представляет новую комплексную область исследования на стыке многих наук — психофармакологии, физиологии, нейроэтологии. Развитие такого рода исследований связано с все возрастающим интересом к проблеме управления поведением, не только индивидуальным, но также и поведением в сообществе. На основе фармакоэтологического направления формулируются новые концепции, подходы к проблеме изучения патологии внутривидового поведения, его фармакологической коррекции.

Из различных аспектов изучения этой важной проблемы ее общемедицинское значение представляется наиболее актуальным, так как патология поведения, аффективные нарушения сопровождают или являются причинами многих заболеваний. Следует отметить, что фармакоэтологическое направление имеет также важное народнохозяйственное и общественно-биологическое значение в свете проблемы управления популяциями и фармакологического контроля численности и развития экономически важных видов животных. Развитие этого направления прямо соответствует Постановлению майского (1982 г.) Пленума ЦК КПСС о Продовольственной программе СССР и другим директивным документам.

Фармакоэтологическое и нейроэтологическое направление активно развивается в последнее десятилетие в работах, проводимых на кафедре фармакологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова и в Научно-исследовательском институте фармакологии АМН СССР. Исследования в этой области начинают расширяться за рубежом: в ЧССР (М. Kršiak, К. Masek, М. Borgesova, А. Sulcozek, D. Adams, В. Eichelmann, К. Moyer, Н. Peek, М. Figler), в Англии (Р. Silverman, D. Mackintosh, Р. Brain), во Франции (Р. Karli, М. Vergnes, Р. Mandel, М. Haug), в Италии (L. Valzelli, А. Oliverio), в Нидерландах (В. Olivier, J. Koolhaas, Р. Wiepkema), в ФРГ (М. Blösh, R. Apfelbach, А. Matte, А. Raab), в Дании (Е. Schiorring), в Швейцарии (А. Vassout), в Японии (Н. Yoshimura).

В последние
разработок вопро
многом способст
ние поведением
этологии Всесою
III съезда обще
ния, проводимые
представления о
вого поведения о
дения, которая м
ческого и аналог

Следует под
фармакологии (ф
хофармакологии
тодического, теор
рактера достаточ
В связи с этим о
разработка фар
изучение на этой
ских механизмов

классов и ряда с
Проблема фар
поведения достато
ученых различных
венной, ни в зар
исследований по ф
дового поведения
ются, что материа
вать более интенс
блемы и объедин
психиатров и этоло
просов фармаколо
дового поведения.

В последние годы интенсификации естественнонаучных разработок вопросов регуляции внутривидового поведения во многом способствовала Всесоюзная конференция «Управление поведением животных» (1977), а также работа секции этологии Всесоюзного териологического общества в рамках III съезда общества (Москва, 1982). Работы этого направления, проводимые в СССР, отстаивают материалистические представления о том, что мозговая организация внутривидового поведения отражает функциональную организацию поведения, которая может выводиться из объективного поведенческого и аналогового анализов.

Следует подчеркнуть, что направление этологической фармакологии (фармакоэтологии) в экспериментальной психофармакологии является новым, поэтому не все вопросы методического, теоретического (даже терминологического) характера достаточно четко в настоящее время определены. В связи с этим основными задачами настоящей работы были разработка фармакоэтологических методов исследования, изучение на этой основе спектров действия и нейроэтологических механизмов действия психотропных средств различных классов и ряда соединений с нейротропной активностью.

Проблема фармакологической регуляции внутривидового поведения достаточно сложна и требует объединения усилий ученых различных специальностей. До сих пор ни в отечественной, ни в зарубежной литературе систематизированных исследований по фармакоэтологии и нейроэтологии внутривидового поведения не публиковалось, поэтому авторы надеются, что материалы данной монографии будут способствовать более интенсивному исследованию этой актуальной проблемы и объединению усилий фармакологов, физиологов, психиатров и этологов для скорейшего решения узловых вопросов фармакологической коррекции и контроля внутривидового поведения.

Глава 1

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ПОВЕДЕНИЯ И ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ВНУТРИВИДОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Экспериментальная психофармакология в нашей стране в последнее десятилетие оформилась в самостоятельное и перспективное направление фармакологической науки [Закусов В. В., 1967, 1973; Машковский М. Д., 1970; Вальдман А. В., 1971, 1978; Аничков С. В., 1974; 1982]. Важное значение в настоящее время придается всестороннему изучению спектров и механизмов действия психотропных средств не только на отдельно взятый организм, но также на группы индивидов, находящихся в определенных отношениях. Отмечается [Авруцкий Г. Я. и др., 1974; Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981], что конечный исход фармакотерапии психического заболевания обусловлен не только выраженностью собственно психотропного действия препарата и особенностями индивидуального реагирования на лечебное средство, но зависит также и от характера воздействия этого средства на звенья межиндивидуальных отношений. Последний фактор имеет существенное значение в связи с проблемой реабилитации и адаптации больных в реальной жизненной среде [Александровский Ю. А., 1976]. Поэтому одним из требований к современным психотропным средствам должна быть не только их способность к модуляции психопатологических проявлений, но также способность к нормализации коммуникативных, межличностных отношений, восстановлению адекватности поведения в группе [Вальдман А. В., 1980].

В экспериментальной психофармакологии поведенческий уровень анализа — один из наиболее важных, так как конечной целью применения психотропных средств является контроль и управление поведением. Подавляющее большинство поведенческих экспериментов проводится на лабораторных животных (в основном на грызунах — мышах, крысах). Однако экспериментирование на животных породило ряд проблем и вопросов методологического, методического и философского характера [Вальдман А. В., 1971, 1980; Симонов П. В., 1970, 1976; Шингаров Г. Х., 1971; Сержантов В. Ф., 1972; Вальдман А. В. и др., 1976].

Весьма актуальны
сти изучения психиче
никающих в процес
вотных, объективных
суждалась ранее
1971, 1976; Вальдма
уже не возникает со
ного изучения эмоц
животных.

Объективно суще
турной организации
морфологический ан
ской нейрохирургии
1974, 1976] показыва
вительства эмоциоген
Поэтому эмоции и м
ляются исключительно
анализ данного проц
рию научности [Вал
фрагментарной орган
изучению поведения
[Симонов П. В., 1970,
ективного анализа ра
опытах на животных.

Фармакология вну
ставляет комплексную
гих наук, поэтому у
принципе возможно л
ных дисциплин в обл
однако, подчеркнуть,
ложены единые мето
ской основой изуче
(поведения), внутрив
теория отражения, а
дом — системный подх
Следует отметить
лекторной концепции
поведения животных.
пытка ввести физиоло
сы» (таков был один
«Рефлексов головног
териалистического мон
подхода к развитию п
ным материалом для
ны служить, как
животных...», про
ческих проя
тость в то

Весьма актуальна гносеологическая проблема возможности изучения психических явлений (мотиваций, эмоций), возникающих в процессе внутривидового взаимодействия животных, объективными методами. Эта проблема широко обсуждалась ранее [Шингаров Г. Х., 1971; Судаков К. В., 1971, 1976; Вальдман А. В. и др., 1976]. В настоящее время уже не возникает сомнений в возможности экспериментального изучения эмоционально-мотивационного поведения на животных.

Объективно существует эволюционная общность структурной организации «эмотивного» мозга. Сравнительно-морфологический анализ, практический опыт стереотаксической нейрохирургии [Смирнов В. М., 1976; Бехтерева Н. П., 1974, 1976] показывают сходство топографического представительства эмоциогенных зон в мозге человека и животных. Поэтому эмоции и мотивации в их витальной форме не являются исключительно атрибутом человеческой психики и анализ данного процесса на животных соответствует критерию научности [Вальдман А. В. и др., 1976]. Концепция фрагментарной организации поведения, системный подход к изучению поведения с позиций информационной теории [Симонов П. В., 1970, 1976] подтверждают возможность объективного анализа различных форм эмоций и мотиваций в опытах на животных.

Фармакология внутривидового поведения животных представляет комплексную область исследования на стыке многих наук, поэтому успешное и объективное ее изучение в принципе возможно лишь одновременными усилиями различных дисциплин в области медицины и биологии. Следует, однако, подчеркнуть, что в основу изучения должны быть положены единые методологические принципы. Методологической основой изучения высшей нервной деятельности (поведения), внутривидовых отношений является ленинская теория отражения, а методологически адекватным подходом — системный подход.

Следует отметить значительную роль сеченовской рефлексорной концепции психических процессов в изучении поведения животных. Предпринятая И. М. Сеченовым «попытка ввести физиологические основы в психические процессы» (таков был один из вариантов заглавия знаменитых «Рефлексов головного мозга») основывалась на позициях материалистического монизма и детерминизма и эволюционного подхода к развитию психики. Он подчеркивал, что «исходным материалом для разработки психических фактов должны служить, как простейшие, психические проявления у животных...», призывал к сравнительному изучению психических проявлений, но сетовал на недостаточную развитость в то время научного материала о «нравах и обычаях

животных» и отсутствие у экспериментаторов способов «расчленять конкретные психические явления».

Развитие сеченовской идеи о включении начального и конечного звеньев рефлекторного акта в состав субстрата психических процессов позволило представить итоговые характеристики психических процессов в терминах свойств и отношений внешних объектов. Его тезис о неразрывной связи психики и деятельности стал в отечественной психологической науке основой преодоления как интроспективной концепции, так и бихевиористической теории поведения.

И. М. Сеченов использовал родовое понятие «рефлекс» в его этимологическом значении «отражение» для описания разных по уровню организации рефлекторных актов: от простейших гомеостатических, через нервно-психические реакции, окрашенные «смутным валовым чувством», до собственно психических. Вводя положение о необособленности центрального мозгового звена психического процесса от его естественного начала и конца, он подошел к важному заключению, что рецепторно-эффекторное звено субстрата психического процесса, будучи состояниями его взаимодействия с отображаемым объектом. Иначе говоря, эти компоненты психического процесса, являясь состоянием «недробимого» субстрата психического процесса, они в своем материальном воплощении сохраняют предметную отнесенность психического процесса как состояния взаимодействия с отражаемым объектом. Такой подход являлся шагом вперед по пути преодоления психофизиологического параллелизма. Теоретические положения И. М. Сеченова близко подходят к диалектико-материалистической теории отражения, согласно которой ощущение признается одним из свойств движущейся материи. Современная трактовка психического характеризует его как свойство некоторых физиологических процессов, протекающих в мозге, как субъективное проявление определенных состояний мозга.

Остается в полной силе сеченовское утверждение, что «все психические акты, совершающиеся по типу рефлексов, должны всецело подлежать физиологическому исследованию». Если это относить к экспериментальной психофизиологии, то в настоящее время имеется достаточно экспериментальных приемов, позволяющих объективно судить о характере и направленности психических процессов у животных по их поведению. Не только наведенное извне чувственное возбуждение и ответное движение как физиологические акты поддаются квантификации и анализу, но и центральное звено психического рефлекторного акта, которое, по И. М. Сеченову, «оказывается очень часто не самостоятельным явлением, но интегральной частью процесса», может являться предме-

том анализе
воздейств
и других
ного анализ
ческое как с
стояния) ней
субъектом как
вываться на с
которой эффек
психического п
жают в себе
вия), то это от
анализа.

Успехам в ра
века способств
особенности его
ективного изуче
ния) животных
подхода, творчес
дуются сложные
в рамках нап
ский Л. В., 1977]
ческий материал
1975; Симонов П
ман М. Е. и др
1981; Меннинг О
ких и достаточно
а также сложны
отношений, котор
моделями для вы
средств.

Однако этот
адекватного и ши
психофармакологи
исследования псих
животные и их пове
Правда, нельзя
нимании существа
средств на внутрив
ведение. Необходи
«белых пятен» в по
ций центральной не
также весьма отно
ния о механизмах па
вого взаимодействия
тические сложности
моделей и новой
фармакологиче

том анализа посредством направленного нейрохимического воздействия, анализа молекулярно-биологических перестроек и других воздействий. При этом предметом экспериментального анализа не становится, естественно, собственно психическое как субъективное проявление, а только свойства (состояния) нейродинамических процессов мозга, отражаемые субъектом как субъективная реальность. Однако, если основываться на сеченовской рефлекторной концепции, согласно которой эффекторные (внутринейрональные) звенья субстрата психического процесса как состояния этого субстрата отображают в себе свойства отражаемого объекта (воздействия), то это открывает путь для развития физиологического анализа.

Успехам в развитии науки о поведении животных и человека способствовали работы школы И. П. Павлова и в особенности его известный труд «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных» (1938). На основе павловского научного подхода, творчески развивая его, в настоящее время исследуются сложные формы рассудочной деятельности животных в рамках направления генетики поведения [Крушинский Л. В., 1977]. В последние годы получен большой фактический материал [Панов Е. Н., 1970, 1975; Соколов В. Е., 1975; Симонов П. В., 1976, 1981; Фабри К. Э., 1976; Гольцман М. Е. и др., 1977; Трут Л. Н., 1978; Дьюсбери Д., 1981; Меннинг О., 1982], доказывающий существование тонких и достаточно сложных форм коммуникаций у животных, а также сложных форм иерархических и территориальных отношений, которые сами по себе могут служить хорошими моделями для выявления отдельных свойств психотропных средств.

Однако этот новый и полезный материал не находил адекватного и широкого применения в экспериментальной психофармакологии, несмотря на то, что основным объектом исследования психофармакологов оставались и остаются животные и их поведение.

Правда, нельзя отрицать объективных сложностей в понимании существа, механизмов действия психотропных средств на внутривидовое нормальное и патологическое поведение. Необходимо отметить существование множества «белых пятен» в понимании механизмов нормальных функций центральной нервной системы человека и животных, а также весьма относительные и приблизительные представления о механизмах патологии, в частности в условиях группового взаимодействия. Объективно существуют и чисто семантические сложности при использовании новых поведенческих моделей и новой терминологии, которые непривычны многим фармакологам,

Для правильного понимания хода развития внутривидовых отношений и сложных форм иерархического поведения, а также их формальной и неформальной эволюционной связи со сложными формами поведения важно учитывать не только объективно существующую преемственность в развитии животного и человеческого поведения, но кроме этого ясно понимать и разрыв в преемственности [Холличер В., 1975] — скачок, ставящий человека, его поведение на качественно иную ступень развития. Именно специфика социального процесса развития человека, «социального наследования» [Дубинин Н. П., 1971; Морозов Г. В., 1978] должна учитываться при окончательной трактовке и экстраполяции данных, полученных на животных по отношению к человеку.

Методология любой науки, в том числе фармакологии поведения, включает рассмотрение законов применения определенных методов исследования, законов логики данной науки, а также исходные посылки, принципы, выражающие понимание собственных законов [Сержантов В. Ф., 1972]. Многие вопросы методологии экспериментальных психофармакологических исследований были рассмотрены ранее [Вальдман А. В., 1971; Вальдман А. В. и др., 1976]; отмечалась настоятельная необходимость дальнейшего развития системного подхода в экспериментальных исследованиях поведения.

Системный подход в изучении внутривидового поведения предполагает анализ последовательного включения механизмов и динамических систем организма, обеспечивающих адекватное внутривидовое поведение, непрерывность течения процессов разных уровней (поведенческих, нейрохимических, биоэлектрических), согласованность работы различных уровней мозговой организации во времени и пространстве и, главное, целостность работы мозга — динамический порядок взаимодействия разных уровней. Специфической особенностью живых систем, как отмечает В. Ф. Сержантов (1972), является целевой характер их активности, способность сохранять и совершенствовать себя, увеличивать свою упорядоченность. Оценка поведенческих актов животных должна осуществляться именно с таких позиций [Вальдман А. В. и др., 1976]. Не просто фиксация различных моторных, фрагментарных элементов, а выявление цели поведения, программы поведения и анализ его в системном плане.

Методологически важно не только определить возможности оптимального приложения самих методов этологии и нейроэтологии в области психофармакологии, но также и пределы их возможностей. Классическая этология традиционно игнорировала проблему конкретных мозговых механизмов внутривидового поведения [Роговин М., 1965]. Новая наука — нейроэтология, возникшая на стыке наук о поведении и его нейрохимических и нейрофизиологических механиз-

мах, должна восполнить этот пробел и, как указывает П. В. Симонов (1976), призвана «раскрыть скобки» на титульном листе «Двадцатилетнего опыта» И. П. Павлова [Павлов И. П., 1938]. В последние годы нейроэтологии придается важное значение как особому направлению в изучении мозговых функций, что отмечалось в решениях международной проблемной комиссии СЭВ «Интермозг» (1978, 1980).

Нейроэтология, фармакоэтология и популяционная фармакология делают науку о свободном поведении действительно экспериментальной, ставя на первое место эксперимент — нейрофизиологический, нейрофармакологический, поведенческий — на основе методологии системного подхода в рамках комплексных исследований. Это позволит приблизиться к физиологическому пониманию в павловском контексте [Павлов И. П. Павловские клинические среды, 1954—1957] сложных форм поведения и углубленному раскрытию механизмов и спектров действия психотропных средств. Собственно предметом экспериментального исследования и анализа в психофармакологии являются не действия животных сами по себе, а целостные, имеющие определенное биологическое и внутривидовое значение целенаправленные поведенческие акты, объединенные в функциональные категории.

Следует отметить, что в существующей в настоящее время структуре исследования психотропных средств имеются некоторые несоответствия, существо которых сводится к тому, что изучение корригирующих (нормализующих) поведение свойств веществ проводится на моделях нормального поведения животных, а затем в клинике эти вещества используются для коррекции патологического поведения. Такое положение несколько противоречит логике выявления лечебных средств, адекватному поиску потенциальных психотропных средств.

В настоящей работе на основе этологического подхода к оценке поведения и применения современных методов анализа поведения предлагается методологически адекватная система изучения корригирующих эффектов психотропных средств. Суть подхода состоит в оценке на моделях ненормально измененного поведения способности веществ к восстановлению нормального внутривидового поведения, причем для объективной идентификации такого действия предлагается использовать не единичный показатель, а большой комплекс элементов (от 20 до 40 поведенческих показателей), взаимозависимость которых может характеризовать нормальную или ненормальную программу поведения. Корригирующие эффекты психотропных средств предлагается оценивать по восстановлению сложной структуры взаимодействия животных, которая нарушается в результате влияния фактора

длительной изоляции животных. В результате длительной изоляции у животных акцентируются и наиболее ярко проявляются такие эмоционально-мотивационные реакции, как агрессия, страх и тревога (детали см. стр. 52), причем резко изменяется не выражение этих элементов поведения, а их взаимосвязь с другими биологически важными формами поведения [Poshivalov V., 1981].

Значение эмоционального («чувственного», по И. М. Сеченову) фона в качестве психической детерминанты поведения было выявлено и при оценке индивидуального и группового поведения животных в ситуации экспериментально вызванного состояния разной биологической модальности и модуляции его психотропными средствами [Козловская М. М., 1978]. Если психический процесс выполняет функцию сигнала-регулятора по отношению к исполнительному акту, то характер ответного поведения может быть использован в качестве индикатора модальности этого психического процесса.

Индукция определенного чувственного фона (страх, тревога) существенно изменяет индивидуальное ответное поведение животного, трансформирует такие психологические характеристики как групповой статус, инициативность, лидерство. Особенно резко нарушается сигнально-регуляторная деятельность при невротических состояниях животного. Теряется способность адекватно оценивать состояние партнеров по этологически значимым признакам, нарушаются сложные формы приспособительного поведения, особенно в эмоционально-значимой ситуации. Под воздействием психотропных препаратов, подавляющих эмоциональный компонент этого наведенного психологического сдвига, поведение нормализуется. У эмоционально-неустойчивых, тревожных животных транквилизаторы, например, модулируя доминирующее эмоциональное состояние, активизируют поведение.

Моделирование аффективной патологии на животных является проблемой, которая требует решения новыми подходами и методами с привлечением моделей группового поведения животных. Известно, что многие психические заболевания сопровождаются прежде всего утратой адекватных межличностных контактов, а витальные, «биологические» функции и мотивации сохраняются, акцентируются и растормаживаются [Роговин М., 1965]. Собственно именно они также являются непосредственным объектом действия психотропных средств, которые могут их изменять, специфически подавлять и на этом фоне способствовать или препятствовать выработке новых адаптивных качеств и навыков (в том числе в условиях взаимодействия в группе).

Эволюционно-физиологический подход к патогенезу нарушений психических функций свидетельствует, что определенная часть симптоматики обусловлена включением в деятель-

Экспериментальное моделирование поведения животных в предельных условиях (нормализующие психотропные средства) и патологическое моделирование поведения животных (психотропные препараты) в патологическом состоянии. Сеченов И. М. СССР, 1952 г.

ность эволюционно более старых и менее дифференцированных мозговых функций. Происходит переход на более низкую эволюционную ступень процессов регуляции мозговой деятельности и форм поведения, которые неадекватны для реальных условий среды, но вполне адекватны для более раннего периода филогенеза или постнатального онтогенеза.

Роль сигнально-регуляторных процессов в организации поведения отчетливо выявляется при психофармакологическом анализе, посредством которого возможно «расчленять» психические процессы, о чем мечтал И. М. Сеченов¹. На модели условнорефлекторного пищедобывательного поведения, где животное поставлено в условия необходимости анализа сигналов (дифференцировка, переключение, активный выбор) для получения подкрепления, а также при поведенческих процессах, индуцированных электростимуляцией мотивационно-эмоциональных зон мозга, фармакологический анализ выявляет принципиальные различия двух типов психических рефлекторных поведенческих актов. Нейролептики, центральные холинолитики в определенных дозах нарушают сложные, вероятностные ответные проявления, основанные на анализе обстановки, необходимости выполнения нестандартных действий. Изменяются процессы афферентного синтеза, принятия решения, т. е. наиболее важные элементы функциональной системы поведенческого акта, детально разработанные П. К. Анохиным (1968, 1970, 1979). В то же время более простые, стереотипизированные действия, выполнение которых приближается к схеме «стимул — реакция», не нарушаются. Эти данные хорошо подтверждают сеченовскую схему иерархических уровней организации психического регулирования двигательных актов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПОВЕДЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ (ВНУТРИВИДОВЫЕ АСПЕКТЫ)

Одним из основных методологических принципов, высказанных в предыдущем разделе главы, является положение о важности тестирования в эксперименте именно корригирующих (нормализующих) патологическое поведение эффектов психотропных средств. В связи с этим остро встают вопросы моделирования патологии поведения у животных, разработки принципов и подходов к моделированию такой патологии. Собственно первичная разработка вопросов создания моделей патологии поведения у животных является приоритетом отечественной научной школы. Первыми стали изучать связь

¹ Сеченов И. М. Физиология нервных центров. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1952, с. 41. Сеченов И. М. Избр. труды. Кому и как разрабатывать психологию. — М.: Изд-во ВИЭМ, М., 1935, с. 238—314.

экспериментальных моделей нарушения функций ЦНС у животных с клиническими вариантами психопатологии человека И. П. Павлов и его ученики. Было обосновано положение о том, что качественное отличие психики человека от «психики животного» не исключает возможности адекватного эксперимента, так как высшая нервная деятельность человека возникла на основе и в результате эволюции низших форм поведения животных.

Биологические корни поведения широко анализировались представителями этологической школы [Хайнд Р., 1975; Тинберген Н., 1978; Tinbergen N., 1948, 1951, 1953, 1957; Lorenz K., 1968]. Однако биологические корни патологического поведения исследовались мало. Предлагались различные принципы классификации экспериментальных поведенческих расстройств у животных: по этиологическому принципу, по характеру «клинической картины», по основным патогенетическим механизмам [Долин А. О., 1964; Иванов-Смоленский А. Г., 1974; Хананашвили М. М., 1978, 1978a; Fuller J., 1967; Broadhurst P., 1973]. Однако с поведенческой точки зрения границы между отдельными формами патологии поведения животных выглядят достаточно условными. Во многих случаях моделируемая патология может быть сведена к двум принципиальным формам: неспецифической и специфической.

К неспецифическим проявлениям могут быть отнесены изменения общей возбудимости и реактивности, порогов восприятия и поведенческого реагирования. Как специфические проявления патологии могут быть квалифицированы: неадекватные «сверхактивные» формы реагирования (неудержимая агрессия, судорожный припадок) или крайние варианты «пассивных» форм реагирования (депрессия, кататония). Экстремальные внешние воздействия могут вызвать два крайних варианта «распада» функций ЦНС — по эпилептическому (судорожный припадок) или тормозному, гипнотическому (кататония) типу [Войно-Ясенецкий А. В., 1958]. Оба типа реагирования широко распространены на различных ступенях эволюционной лестницы и представлены у всех видов животных. Это древние, элементарные поведенческие реакции на действие вредных факторов.

Неспецифические формы патологического реагирования могут возникать и у нормальных животных в виде кратковременных эпизодов, а специфические формы свидетельствуют о более глубокой патологии; как правило, они более стойкие. Можно предположить по крайней мере 5 причин, которые могут обуславливать специфические формы нарушений: 1) распад систем поведенческой адаптации; 2) возникновение новых форм поведенческой патологии; 3) регресс в поведении — возврат на эволюционно низшую степень примитивных форм реагирования; 4) нарушение программы поведе-

ния, т. е. возникновение нормальных «поведенческих единиц» в ненормальной последовательности, не адекватной текущему моменту взаимодействия животных; 5) нарушение систем внутривидовой коммуникации (видотипичного «языка») как следствие патологического процесса.

При эволюционном подходе к болезням психики подчеркивается, что внешние факторы не могут ни породить в организме, ни вызвать в нем ничего сверх того, что у него имеется в виде исторически развившихся потенций, генетически запрограммировано или приобретено опытом [Давыдовский И. В., Снежевский А. В., 1965]. Следовательно, спектр этологического выражения как нормального, так и патологического поведения достаточно очерчен. Учитывая это, основные нарушения перспективно искать в изменении программы внутривидового поведения, а не отдельных актов или фрагментов поведения. Важно детально оценивать последовательность, частоту и длительность актов спонтанного поведения в стандартных ситуациях внутривидового взаимодействия, а также выявлять дефекты видотипичной коммуникации животных.

Внутривидовые факторы имеют важное значение в патогенезе основных форм психопатологии. Школой И. П. Павлова детально анализировались нарушения высшей нервной деятельности животных, которые впервые были обозначены как экспериментальные неврозы. Уже тогда было установлено, что стандартные экспериментальные условия вызывают неодинаковые нарушения. Это связывалось с типами ВНД. Последующие исследования показали, что немаловажное значение имеют также внутривидовые факторы (прошлый, особенно ранний опыт жизни в сообществе, иерархический ранг и пр.), генотип животного.

Экспериментальные неврозы — это стойкие, ситуационно зависимые нарушения внутривидового поведения и ВНД животных. В лабораторных условиях они могут быть получены при манипуляции физическими характеристиками внешних стимулов: качеством условного раздражителя или подкрепления, изменением «динамического стереотипа», созданием условий столкновения раздражителей и др. Однако только в последние годы специальное внимание стало уделяться характеристикам внешних воздействий с позиций внутривидовой экологической и индивидуальной биологической адекватности и значимости. Для животных, живущих в сообществах, манипуляции такими факторами, как перенаселение, длительная изоляция от сородичей, резкое искусственное изменение иерархической позиции, искусственное нарушение стадно-половых отношений и др., могут иметь необычайно сильное биологическое действие и необратимый травмирующий эффект. В условиях свободного размножения

в природе, а также в экспериментальных клетках с избытком пищи и воды, резкое увеличение числа особей в популяции (крысы, мыши) приводит к патологическим изменениям в поведении [Calhoun J., 1962; Ng L. et al., 1973].

В таких условиях появляются животные, которые большую часть времени проводят неподвижно, отдельно от основной массы сородичей, не принимают участия в агрегации с партнерами, утрачивают обычную внутривидовую общительность (отсутствует исследование партнеров по клетке, группинг тела партнеров), не вступают в конкуренцию за пищу и воду, не вступают в драки, демонстрируют пассивное подчинение или избегание при приближении доминанта или другого партнера. Эти животные выглядят поведенчески подавленными и находятся на самой низкой ступени иерархии в группах. В сообществах мышей с деспотическим типом иерархии, когда один доминант подавляет остальных, среди подчиненных всегда появляются животные со стойкими невротическими проявлениями тревоги и страха. Поведенческая патология подобного типа является результатом не только жестоких атак доминанта, но и пребывания в ситуации постоянной угрозы нападения со стороны доминанта.

Животные погибают не от физических воздействий (повреждения кожи, как правило, не опасны для жизни), а от необратимых последствий эмоционального стресса [Holst D., 1973]. Остро возникающий и постоянный страх может приводить к «внезапной смерти», вызванной резкой дезинтеграцией функций различных органов и систем (функциональные сосудистые расстройства, ишемия миокарда, остановка дыхания, анорексия и др.).

Аналогичные патологические проявления характерны не только для низших животных, но и для высших (обезьяны). Эффективным травмирующим фактором является резкое нарушение стадно-половых отношений обезьян. Невроз с яркими соматическими проявлениями возникает у самца, наблюдавшего пересадку его самки-напарницы к другому самцу. Искусственное повторное прерывание естественно протекающих мотивационных процессов у обезьян (полового, оборонительного) является эффективным способом невротизации животных [Старцев В. Г., 1971].

Психоэмоциональная нагрузка в условиях группового эксперимента с «социально-обременяющими воздействиями» (одна обезьяна наказывалась за ошибки другой) вызывает значительно более стойкие и глубокие нарушения поведения невротического характера и более стойкие проявления сердечно-сосудистой патологии, чем в других ситуациях [Урманчеева Т. Г. и др., 1977]. Невротические формы поведения могут возникать и фиксироваться на основе межвидовых стимулов опасности, которые вызывают инстинктивные элемен-

тарные защитные поведенческие реакции. Например, сочетание упроченного пищевого рефлекса с демонстрацией змей вызывает у обезьян стойкий невроз.

Анализируя имеющиеся данные, касающиеся внутривидовых аспектов экспериментального моделирования патологии поведения, важно подчеркнуть два обстоятельства: 1) необходимость выполнения требования внутривидовой адекватности приемов невротизации (иногда отмечающаяся необычная устойчивость животных к стресс-воздействиям может быть обусловлена не только индивидуальными особенностями, но в значительной мере неадекватностью экспериментального воздействия); 2) необходимость применения этологически адекватных приемов оценки расстройств поведения.

Для получения целостного представления об изменении всего набора видотипичных элементов поведения необходимо использовать комплексный этологический метод анализа свободного внутривидового поведения животных [Пошивалов В. П., 1974; Silverman P., 1978]. Состояние экспериментального животного хорошо идентифицируется другими животными в условиях группового эксперимента (кошки); их опосредованная поведенческая реакция дает много информации о внутривидовой значимости происходящих экспериментальных событий, адекватности поведения [Козловская М. М., 1974; Вальдман А. В., Козловская М. М., 1976]. При этом детальный учет видовых и типологических особенностей животного, а также характера доминантно-субординационных отношений крайне важен при построении моделей конфликтных ситуаций [Козловская М. М., 1978]. Объективные количественные меры напряженности эмоционального конфликта в ситуации подачи животным экологически значимых аверсивных стимулов заслуживают особого внимания [Симонов П. В., 1976].

Экспериментальные неврозы у животных могут квалифицироваться и как форма неадаптивного поведения в результате научения или патологической фиксации ритуала. В этологическом плане ритуал — это свособразное явление в поведении, которое представляет ряд сцепленных формализованных инстинктивных последовательностей моторных актов (которые запускаются специфическими «ключевыми» раздражителями), приобретших также значение фиксированного средства внутривидовой коммуникации [Тинберген Н., 1978].

Следует подчеркнуть, что утрата селективности реагирования является очень распространенной чертой многих патологических состояний, в частности возникающих в условиях длительной изоляции от сородичей. Многие авторы склонны рассматривать влияние изоляции на поведение только как невротизирующее [Кузнецов О. Н., Лебедев В. И., 1972;

Хананашвили М. М., 1978]. Однако не исключена возможность того, что достаточно длительная изоляция может способствовать переходу невротических изменений в психотические. Психотические проявления у людей характеризуются нарушениями мышления, настроения, восприятия. Естественно, что подобные категории не могут достоверно идентифицироваться у животных. Тем не менее существование психотических проявлений у животных широко обсуждается [Fox M., 1968; DeFeudis F., 1979]. Некоторые поведенческие реакции животных описываются как «шизофреноподобные» [Nagelow H., Suomi S., 1974]. У обезьян отмечены аномалии группового, полового, материнского поведения, выявлены ненормальные, не связанные с ситуацией внутривидового взаимодействия, формы поведения, нарушения восприятия и реальной оценки окружающего, что в конечном итоге приводит к нарушению внутривидового поведения и структуры взаимодействия.

Тяжелые поведенческие депрессивноподобные изменения возникают у детенышей при отлучении их от матери [Panksepp J. et al., 1980]. У животных различных видов (грызуны, хищники, приматы) при отлучении от матери возникает патологическая триада: летаргия, анорексия и специфическая вокализация [Хайнд Р., 1975; Fox M., 1971]. Один из компонентов этой триады успешно использовался в качестве тест-модели для изучения антистрессовых эффектов опиатов [Panksepp J. et al., 1980].

Длительная изоляция животных от сородичей в последнее время привлекает особое внимание как патогенный фактор [Вальдман А. В., 1980; Garattini S., Valzelli L., 1981]. Среда обитания как биологическое поле [Наумов Н. П., 1977] включает механизмы сигнальных связей, механизмы управления поведением. Лишение животных видотипичного информационного поля нарушает внутривидовые механизмы адаптации, в частности поведенческие. Сопутствующим патогенным фактором изоляции является гиподинамия. Фактор длительности изоляции также имеет важное значение не только в генезе поведенческих расстройств, но и вегетативных, и соматических [Essman W., Frisone J., 1966; Essman W., 1969, 1971a, 1971b; Banerjee U., 1972; Valzelli L., 1973].

Особенность поведения изолированных животных состоит также в том, что они не способны к нормальному обмену коммуникационными сигналами со своими сородичами. Сдерживаемые в изоляции крысы необычно жестоко подвергаются атаке при помещении их в стабильную колонию. Полагают, что причина такой нетерпимости к изолянтам (многие изолянты погибали) в том, что они не способны к эмиссии ультразвуковых сигналов подчинения [Luciano D., Loge R., 1975].

Следует подчеркнуть, что моделирование патологии поведения (а поведение в интегральном виде отражает состояние психических процессов) у животных является весьма сложной проблемой, особенно из-за трудностей интерпретации содержания и характера поведенческих актов. Если рассматривать проявления поведения с позиции теории отражения, то, по А. В. Снежневскому (1974), расстройства процесса отражения первоначально проявляются чрезмерной чувствительностью к нормальным стимулам и замедленным восстановлением (астения), затем подключаются аффективные расстройства в виде неадекватного отношения к внешнему миру с последующим расстройством коммуникативных связей и — далее — более глубокими изменениями. Подобные (гомологичные) нарушения могут быть вызваны у животных при их длительной изоляции от сородичей. Такого рода патология поведения (возникающая в результате длительного психотравмирующего воздействия) может расцениваться и как выражение «формирования нового гомеостаза», как «устойчивое патологическое состояние» [Бехтерева Н. П., 1976], которое как процесс может фиксироваться матрицами долговременной памяти, что и придаст процессу устойчивость во времени. Всякая фиксированная форма неадекватного поведения является проявлением патологии, так как отражает нарушение взаимодействия организма и среды.

С точки зрения этологического подхода должны анализироваться и модели так называемых «лекарственных психозов», которые уже давно привлекают внимание исследователей [Долин А. О., 1964; Столяров Г. В., 1964; Иванов-Смоленский А. Г., 1974]. Известно, что многие промышленные яды, некоторые лекарственные препараты, специфические группы психотропных средств, галлюциногены или психотомиметики вызывают у низших животных галлюцинаторные явления, двигательное возбуждение (или торможение), нарушение ориентирования в пространстве, эмоциональные расстройства, глубокие нарушения внутривидового взаимодействия [Corne S., Pickering R., 1967].

Этологические проявления «психотических состояний» в определенной мере зависят от уровня эволюционного развития животных, причем наблюдается определенная зависимость: чем выше стоят животные на эволюционной лестнице, тем более разнообразные и яркие расстройства поведения у них возникают.

Акрихин в токсических дозах вызывает у собак «психотическое» состояние со сменой или сочетаниями синдромов (оглушенность, «сумеречное» состояние, эпилептический припадок, астения). Выраженность эмоциональных расстройств отличает «делирий», вызванный акрихином, от «делирия», полученного введением атропина [Гольденберг М. А., 1961].

Анализ основных проявлений фенаминового и ЛСД-психоза у высших обезьян указывает на наличие у них известного сходства с параноидной шизофренией.

Длительное отравление изолированных крыс большими дозами кофеина приводит к возникновению ненормального поведения, которое может быть расценено как фенокопия самодеструктивного поведения высших позвоночных, возникающего в результате нарушений в обмене пуринов [Шапошников А. М., Пошивалов В. П., 1974]. «Кофеиновая модель» является удобным объектом исследования биохимических и поведенческих (этологических) механизмов возникновения агрессивного и аутоагрессивного поведения.

Введение изолированным крысам 6-ОНДА усиливает гиперреактивность и нарушает внутривидовое поведение [Ellison G., Bryan K., 1976]. Не зависящие от ситуации внутривидового взаимодействия поведенческие комплексы возникают у мышей, содержащихся в изоляции, при введении им фенамина. Введение больших доз L-ДОФА вызывает у изолированных животных трансформацию агрессивности в неадекватное эксцентричное защитное поведение, возникающее в отсутствие реальной угрозы атаки со стороны партнера; пара-хлорфенилаланин вызывает своеобразный комплекс патологической агрессивности и полового поведения [Пошивалов В. П., 1979а; Попова Н. К. и др., 1978].

Длительное введение грызунам препаратов из группы фенилалкиламинов в малых дозах приводит к появлению индифферентности, снижению двигательной активности, сужению поведенческого спектра активности. Повышение дозы вызывает гиперреактивность, стереотипию, нарушение видотипичного поведения [Galambos E. et al., 1967]. Некоторые авторы находят сходство в поведении изолированных мышей с поведением особей, получавших психотомиметики [Keller D., Umbreit W., 1956]. Широко обсуждаются вопросы использования фенаминовой стереотипии как модели психопатологии животных [Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А., 1978; Арушанян Э. Б., 1980].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на известное феноменологическое сходство, фенаминовые (амфетаминовые) и другие интоксикационные реакции животных не могут служить аналогией психозов, в особенности шизофрении, у людей и сама постановка вопроса в таком плане не корректна. Однако этологический подход может способствовать более глубокому анализу формирования и закрепления характеристик нормального и патологического поведения у животных, а также поиску адекватных гомологичных моделей психопатологии, что имеет исключительную важность для экспериментальной психофармакологии.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОФИЛЕЙ (СПЕКТРОВ) АКТИВНОСТИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Изучение фармакологических профилей активности психотропных средств основывается прежде всего на многочисленных модельных исследованиях. Существует целый ряд распространенных способов исследования веществ, которые предусматривают выявление профиля (спектров) активности на основе широкого набора (батарей) экспериментальных приемов и тестов (см. «Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств» [Бабаян Э. А. и др., 1980]).

Считается общепризнанным, что психотропные средства, условно объединяемые по клиническому действию и химическому строению в одну группу, имеют общие свойства, характерные для всего данного класса, и в то же время каждому из препаратов присущи собственные специфические особенности, отличающие его от остальных аналогов. Эти индивидуальные свойства препарата и формируют типичный профиль его активности [Авруцкий Г. Я. и др., 1974; Вальдман А. В., 1980]. Идентификация фармакологического профиля активности препарата крайне важна, так как этот профиль определяет показания для клинического применения [Александровский Ю. А., Нисс А. И., 1979].

Для выяснения основной направленности действия веществ необходимы достаточно простые показатели первоначального отбора (скрининга). В основном эти экспериментальные тесты основаны на регистрации нарушений течения нормальных психофизиологических процессов, например условных рефлексов, исследовательского поведения, координации движений. Такие тесты хорошо выявляют собственный — нарушающий нормальное поведение — эффект веществ (так называемый «собственный психотропный эффект»). Лечебный эффект в таких тестах прямо не выявляется, но этот способ дает важные сведения для понимания механизмов нарушений в ЦНС, которые приносятся психотропными средствами, а также распознавания преимущественной направленности действия веществ.

Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль (1976) рекомендовали для специфического выявления транквилизаторов следующие поведенческие тесты: 1) изучение влияния на различные типы условных рефлексов; 2) влияние на сложные формы поведения животных в конфликтных ситуациях, внешнего торможения натуральных или условных рефлексов, конкурентных отношений; 3) влияние на один из видов агрессивного поведения мышей и крыс.

Эти тесты стали общепринятыми, «классическими» для изучения транквилизаторов.

Опыт работы многих авторов [Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., 1976; Вихляев Ю. И., Воронина Т. А., 1978; Воронина Т. А., Фон Литтров К., 1980] показывает, что устранение проявлений внешнего торможения питьевого и оборонительного условных рефлексов, способность изменять поведение в конфликтных ситуациях в эксперименте достаточно близко совпадают для бензодиазепинов (БДЗ) с результатами клинических наблюдений. Тем не менее представления об основных компонентах клинического эффекта транквилизаторов (ориентация на корригирующие эффекты препаратов) и их экспериментальных фармакологических эффектов (ориентация на изменение нормального поведения) по многим положениям не совпадают. В частности, как отмечают Ю. А. Александровский и А. И. Нисс (1979), плохо конкретизируемыми для клиницистов являются именно влияния на эмоциональную возбудимость и аффективную насыщенность переживаний (включая тревогу и страх). С другой стороны, снижение эмоциональной возбудимости и аффективной насыщенности невротических расстройств, сопровождающееся двумя противоположными оттенками — седативным и активирующим влияниями составляет основу транквилизирующего действия, его глобальную характеристику. В то же время в модельных экспериментах с внешним торможением за основу оценки действия препаратов берется только один из оттенков, чаще активирующий.

Совершенно очевидно, что по существу в тестах устранения внешнего торможения выявляется действие на психологическое состояние, сопутствующее конфликтной ситуации, — на амбивалентное (мотивационно двойственное) состояние, которое определяется рядом переменных, в частности: мотивацией к погреблению воды, интенсивностью оборонительных тенденций, изменением подкрепляющей силы болевого воздействия в течение опыта, нарушении ассоциативных процессов, нарушении оценки результатов действий и предвидения результатов. Широкие возможности интерпретации полученных результатов показывают, что этот комплекс методов тоже не является оптимальным.

Другая категория тестов для изучения транквилизаторов может быть условно отнесена к разряду корригирующих на том основании, что возникающая поведенческая патология исчезает или уменьшается после применения этих средств, например устранение препаратами БДЗ-ряда судорожного действия коразола, пикротоксина, бикукуллина, стрихнина и т. п. Однако эта фармакологическая коррекция относится к вполне определенному поведенческому эффекту — судорогам, но не к собственно транквилизирующему. Разумеется, можно найти определенные корреляции между тестами или, используя не прямые методы и известные представления о

нейрохимическим
определенным
фармакологическим
внешнего самостимулирования
поведенческого механизма
делироваться
механизмов. Это, по
вой и апоморфин
Лапин И. П., 1970
эффектов 5-окситри
зуются для отбора
лептиков [Закусов
ский М. Д., Андреев
для выяснения кон
определенных ней
ществ.

Одним из пара
тельно наблюдаемо
ли может быть не
поведения, вызван
рессантов [Delini
была предложена
тидепрессантов на
ся гиперчувствите
ных систем, котор
тельном введении
считают это вполне
другие возможные
нентного (мульти
агрессия самцов по
Для направле
ми на различные
мы объективные
эффектов. А. В. С
А. А. Недува (198
следователей на а
хотропных средств
занных с измене
антипсихотическо
части работы, на
мой является тес
ригирующего дейс
точности определе
тиков и антидеп
серьезно и прини
ческие свойства к
нейролептика

нейромедиаторных взаимодействиях веществ, можно строить определенные прогнозы.

Фармакологическая «модель отбора» может и не иметь внешнего сходства с психопатологическими проявлениями в поведенческом или психофизиологическом плане, так как моделироваться могут только нарушения нейромедиаторных механизмов. Это, например, имеет место в случаях фенаминовой и апоморфиновой стереотипии [Алликметс Л. Х., 1970; Лапин И. П., 1970], резерпиновой депрессии, потенцировании эффектов 5-окситриптофана и т. п., которые широко используются для отбора и изучения механизмов действия нейролептиков [Закусов В. В., 1973], антидепрессантов [Машковский М. Д., Андреева Н. И., 1975, 1980]. Эти модели удобны для выяснения конкретных вопросов наличия или отсутствия определенных нейромедиаторных компонентов действия веществ.

Одним из парадоксальных примеров полярности действительно наблюдаемого поведения и направленности тест-модели может быть недавно предложенная модель «агрессивного поведения, вызванного изоляцией» для скрининга антидепрессантов [Delini-Stula A., Vassout A., 1981]. Эта модель была предложена для скрининга именно трициклических антидепрессантов на том основании, что в изоляции развивается гиперчувствительность катехоламинергических рецепторных систем, которая может достоверно сниматься при длительном введении антидепрессантов этого ряда. Авторы считают это вполне достаточным и не принимают во внимание другие возможные механизмы и причины такого многокомпонентного (мультимедиаторного) поведенческого явления, как агрессия самцов после длительной изоляции.

Для направленного воздействия психотропными средствами на различные психопатологические проявления необходимы объективные корреляты избирательности психотропных эффектов. А. В. Снежневский (1961, 1961а), Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува (1981) и другие обращают особое внимание исследователей на актуальность разграничения в действии психотропных средств относительно независимых эффектов, связанных с изменением уровня бодрствования, от собственно антипсихотического действия. Как отмечалось в предыдущей части работы, наиболее сложной экспериментальной проблемой является тестирование именно антипсихотического корригирующего действия психотропных средств. Если в отношении транквилизаторов вопрос стоит о большей или меньшей точности определения спектров активности, то для нейролептиков и антидепрессантов проблема формулируется более серьезно и принципиально: насколько вообще фармакологические свойства коррелируют с клиническим эффектом. Для нейролептика клозапина (лепонекс) и антидепрессанта

кломипрамина (анафранил) не обнаружено корреляции между экспериментально установленными фармакологическими свойствами и клиническим эффектом, поставившим эти вещества (препараты) в ряд наиболее эффективных среди препаратов своего профиля.

В силу аффективной яркости агрессивные реакции животных прежде всего привлекли внимание психофармакологов как модели для изучения специфических свойств психодепрессантов, в частности нейролептиков. Начиная с работ Yen H. и др. (1959), все большее распространение получает тест «агрессии самцов, вызванной изоляцией». Однако интерпретация результатов, полученных в этом тесте, была крайне формализованной и однобокой. Учитывая, что процедура изоляции в настоящей работе использовалась в качестве одного из основных методических приемов, но с принципиально другими подходами к оценке эффектов, важно обобщить и проанализировать уже имеющийся фармакологический материал.

В табл. 1 представлены обобщенные результаты исследований психотропных средств различных классов, которые выполнялись на агрессивных изолированных мышах. Видно, что исследователи использовали самые простые меры количественного измерения агрессивного поведения: процент мышей, которые не атаковали партнера, число атак, число драк, общее время драки, среднее время драки, латентный период первой атаки и др.

Эти показатели агрессивного поведения (их изменение) сравнивали с индексами спонтанной моторной активности или нейротоксического эффекта (измеренного по тесту вращающегося стержня).

Следует отметить, что даже при использовании сходных мер количественного определения агрессии и нейротоксичности по представленным данным невозможно отличить психодепрессанты от психостимуляторов: фенамин от аминазина [Da Vanzo J. et al., 1966]; фенамин от пентобарбитала [Le Douarec J., Broussy L., 1969]; нейролептики и транквилизаторы от антидепрессантов [Yen H. et al., 1959; Delini-Stula A., Vassout A., 1981]. Среди веществ, которые авторы называли как избирательные антиагрессивные, — препараты из самых различных групп: мепробамат, аминазин, хлордиазепоксид, скополамин и др. В то же время представленный перечень веществ показывает, что почти все психодепрессанты подавляют агрессию, но из этих работ не ясно, какой ценой, с точки зрения внутривидовой значимости биологически важных форм поведения, это угнетение получено, какие важные формы поведения появились или исчезли, что произошло с поведением вообще. Поэтому остро встает вопрос разработки таких методов и подходов, которые показали бы «цену»

депрессивного и активирующего эффектов психотропных средств в более широком поведенческом плане.

Доминирующим направлением для достижения цели проявления избирательной психотропной активности в последние годы стало создание автоматизированных устройств, позволяющих оценивать количественно (даже пространственно) различные формы, в основном моторной активности животных («Анимекс», «Варимекс», клетки активности и т. п.). Однако все эти методы позволяют характеризовать только индивидуальную активность (не внутривидовую). Безусловно, развитие таких методов необходимо, но, как показывает настоящий анализ (см. табл. 1), недостаточно для более углубленной характеристики психотропного эффекта и выработки необходимых и убедительных критериев избирательности действия.

В связи с тем, что существующие методы исследования психотропных средств и определения критериев избирательности действия все меньше удовлетворяют возросшим требованиям к экспериментальному их изучению, появились новые предложения. Например, М. Moore, D. Thompson (1978) считают, что поведенческую специфичность действия можно адекватно установить, если эффект веществ на определенные виды поведения сравнивать с их влиянием на внешне подобное поведение, например клевание у голубей может выполняться в контексте агрессивных реакций (клевание — атака) и в контексте пищевых (клевание — добыча пищи). Авторы в одном тесте показали, что кокаин понижает агрессивную атаку у голубей в дозах, не влияющих на пищевое поведение. Развитие этого направления весьма перспективно.

Другим перспективным подходом для определения избирательности эффекта веществ является этологический, когда все элементы внутривидового и индивидуального поведения записываются в одном тесте. Примеры такого подхода показаны на крысах [Silverman P., 1978] и мышах [Пошивалов В. П., 1974]. Именно этологический подход позволяет оценить в полном объеме все происшедшие в поведении изменения. В последние годы интерес к детальному изучению спектров действия веществ на основе этологически ориентированных исследований усилился: в различных странах стали формироваться группы исследователей, использующие этологические методы для целей экспериментальной психофармакологии.

Из представленного обзора литературных данных следует ряд практических выводов. Наиболее важные из них следует отметить.

Имеющиеся в настоящее время методы исследования психотропных средств достаточно адекватны и репрезентативны для изучения спектров действия веществ на нормальное

Влияние психотропных средств различных групп на «агрессию, вызванную изоляцией»

Таблица 1

Показатели оценки поведения	Препараты, дозы (мг/кг), способы введения	Характеристика эффекта	Авторы, год
Процент мышей, которые не атакуют партнера, с учетом нейротоксического эффекта (НТЭ) по тесту удержания на стержне	Резерпин 3 по. Серотонин 50 вб. Аминазин 10 по. Бенактизин 75 по. Гидроксизин 200 по. Мепробамат 200 по.	Угнетение атак у 80 % Угнетение атак у 80 %, с наибольшим НТЭ Угнетение атак у 80 % Угнетение атак у 72 % Угнетение атак у 54 % Угнетение атак у 35 % с наименьшим НТЭ	Yen H. et al., 1959
ЕД ₅₀ по угнетению атак (АТ), моторная активность (МА), появление мидриаза (ПМ)	Аминазин 0,99 пк. Скополамин 0,05 пк. Атропин 3,18 пк. Галоперидол 1,7 пк. Мепробамат 84 по.	Последовательность появления угнетающих эффектов: АТ, МА, ПМ ПМ, АТ, МА ПМ, АТ, МА МА, АТ, ПМ АТ, МА, ПМ	Janssen P. et al., 1960
Общее время драки (ОВД), среднее время драки (СВД), локомоторная активность (ЛА)	Аминазин 4 8 по Хлордиазепоксид 200 по. Мепробамат 200 по.	Угнетение ОВД, но не ЛА В 13,1 раза слабее аминазина по угнетению ОВД В 8,3 раза слабее хлордиазепоксида по угнетению ОВД	Scriabine A., Blake M., 1962
Число драк (ЧД), нейротоксический эффект (НТЭ)	Пентобарбитал 45 по. Мепробамат 310 по. Хлордиазепоксид 52 по. Аминазин 9,6 по.	Угнетение драк с НТЭ Возникает НТЭ, затем ЧД Торможение драк без НТЭ Торможение драк без НТЭ	Cole H., Wolf H., 1966
Число укусов (ЧУ), число драк (ЧД), реактивность (РЕ)	Мепробамат 100 вб ДОФА 250 вб. 500 вб	Угнетение ЧУ, повышение РЕ Угнетение ЧУ и ЧД, но не РЕ	Kletzkin M., 1969

ЕД ₅₀ по угнетению атак (АТ), нейротоксический эффект (НТЭ)	Мепробамат 235 вб. Аминазин 1,54 вб. Хлордиазепоксид 17 вб. Диазепам 6,7 вб. Фенамин 3 вб. Атропин 7,9 вб. Скополамин 1,05 вб. Кодеин 24,4 вб. Пентобарбитал 19 вб.	Угнетение АТ в дозах, меньших НТЭ Угнетение АТ меньше НТЭ Угнетение АТ, НТЭ Угнетение АТ меньше НТЭ Угнетение АТ меньше НТЭ Угнетение АТ меньше НТЭ Угнетение АТ меньше НТЭ Угнетение АТ меньше НТЭ Угнетение АТ, НТЭ	DaVanzo J. et al., 1966
Число атак (ЧА), спонтанная моторная активность (СМА)	Аминазин 4 вб. Фенамин 4 вб. Пентобарбитал 10 вб. Хлордиазепоксид 10 вб. 20 вб.	Угнетение ЧА и СМА Угнетение ЧА, но повышение СМА Угнетение ЧА, но повышение СМА Угнетение ЧА и СМА Угнетение ЧА, без подавления СМА	Le Douarec J., Broussy L., 1969
Латентный период первой драки (ЛП), латентный период позы подчинения, общее время драки (ОВД)	Ацетофеназин 2,4 вб.	ЛП атаки не изменял ЛП драка — подчинение увеличивал ОВД уменьшал	Knight W. et al., 1963
Число атак (ЧА), латенция первой атаки (ЛП), средняя длительность драки (СДД)	Пимозид 0,1—0,8 вб. Аноморфин 0,5 200 вб. Дисульфирам 45—190 вб. Фенамин 8 вб.	Угнетал только ЧА Бифазный эффект. Угнетение ЧА и СДД Угнетение ЧА и СДД. Увеличение ЛП Угнетение ЧА и СДД. Увеличение ЛП	Hodge G., Butcher L., 1975
Процент драк	Мапротилин 10—15 вб. Амитриптилин 3 7,5 вб.	Снижал процент драк Снижал процент драк	Delini-Stula A., Vassout A., 1981

Таблица 1

Влияние психотропных средств различных групп на «агрессию, вызванную изоляцией»

Показатели оценки поведения	Препараты, дозы (мг/кг), способы введения	Характеристика эффекта	Авторы, год
Процент мышей, которые не атаковали партнера, с учетом нейротоксического эффекта (НТЭ) по тесту удержания на стержне	Резерпин 3 по. Серотонин 50 вб. Аминазин 10 по. Бенактизин 75 по. Гидроксизин 200 по. Мепробамат 200 по.	Угнетение атак у 80 % Угнетение атак у 80 % с наибольшим НТЭ Угнетение атак у 80 % Угнетение атак у 72 % Угнетение атак у 54 % Угнетение атак у 35 % с наименьшим НТЭ	Yen H. et al., 1959
ЕД ₅₀ по угнетению атак (АТ), моторная активность (МА), появление мидриаза (ПМ)	Аминазин 0,99 пк. Скополамин 0,05 пк. Атропин 3,18 пк. Галоперидол 1,7 пк. Мепробамат 84 по.	Последовательность появления угнетающих эффектов: АТ, МА, ПМ ПМ, АТ, МА ПМ, АТ, МА МА, АТ, ПМ АТ, МА, ПМ	Janssen P. et al., 1960
Общее время драки (ОВД), среднее время драки (СВД), локомоторная активность (ЛА)	Аминазин 4—8 по. Хлордиазепоксид 200 по. Мепробамат 200 по.	Угнетение ОВД, но не ЛА В 13,1 раза слабее аминазина по угнетению ОВД В 8,3 раза слабее хлордиазепоксида по угнетению ОВД	Scriabine A., Blake M., 1962
Число драк (ЧД), нейротоксический эффект (НТЭ)	Пентобарбитал 45 по. Мепробамат 310 по. Хлордиазепоксид 52 по. Аминазин 9,6 по.	Угнетение драк с НТЭ Возникает НТЭ, затем ЧД Торможение драк без НТЭ Торможение драк без НТЭ	Cole H., Wolf H., 1966
Число укусов (ЧУ), число драк (ЧД), реактивность (РЕ)	Мепробамат 100 вб. ДОФА 250 вб. 500 вб.	Угнетение ЧУ, повышение РЕ Угнетение ЧУ и ЧД, но не РЕ	Kletzkin M., 1969

ЕД₅₀ по угнетению атак (АТ), нейротоксический эффект (НТЭ)

Мепробамат

235 вб.

Аминазин

1,54 вб.

Хлордиазепоксид

17 вб.

Тиазепам

6,7 вб.

Фенамин

3 вб.

Атропин

7,9 вб.

Скополамин

1,05 вб.

Коден

24,4 вб.

Пентобарбитал

19 вб.

Угнетение АТ в дозах, меньших НТЭ

Угнетение АТ меньше НТЭ

Угнетение АТ, НТЭ

Угнетение АТ меньше НТЭ

Угнетение АТ меньше НТЭ

Угнетение АТ меньше НТЭ

Угнетение АТ меньше НТЭ

Угнетение АТ меньше НТЭ

Угнетение АТ, НТЭ

DaVanzo J. et al., 1966

ЕД ₅₀ по угнетению атак (АТ), нейротоксический эффект (НТЭ)	Мепробамат	235	вб.	Угнетение АТ в дозах, мень- ших НТЭ	DaVanzo J. et al., 1966
	Аминазин	1,54	вб.	Угнетение АТ меньше НТЭ	
	Хлордиазепоксид	17	вб.	Угнетение АТ, НТЭ	
	Диазепам	6,7	вб.	Угнетение АТ меньше НТЭ	
	Фенамин	3	вб.	Угнетение АТ меньше НТЭ	
	Атропин	7,9	вб.	Угнетение АТ меньше НТЭ	
	Скополамин	1,05	вб.	Угнетение АТ меньше НТЭ	
	Кодеин	24,4	вб.	Угнетение АТ меньше НТЭ	
	Пентобарбитал	19	вб.	Угнетение АТ, НТЭ	
Число атак (ЧА), спонтанная моторная активность (СМА)	Аминазин	4	вб.	Угнетение ЧА и СМА	Le Douarec J., Broussy L., 1969
	Фенамин	4	вб.	Угнетение ЧА, по повышению СМА	
	Пентобарбитал	10	вб.	Угнетение ЧА, по повышение СМА	
	Хлордиазепоксид	40 20	вб. вб.	Угнетение ЧА и СМА Угнетение ЧА, без подавле- ния СМА	
Латентный период первой дра- ки (ЛП), латентный период позы подчинения, общее время драки (ОВД)	Ацетофеназин	2,4	вб.	ЛП атаки не изменял ЛП драка — подчинение уве- личивал ОВД уменьшал	Knight W. et al., 1963
Число атак (ЧА), латенция первой атаки (ЛП), средняя длительность драки (СДД)	Пимозид	0,1—0,8	вб.	Угнетал только ЧА	Hodge G., Butcher L., 1975
	Апоморфин	0,5—200	вб.	Бифазный эффект. Угнетение ЧА и СДД	
	Дисульфирам	45—190	вб.	Угнетение ЧА и СДД. Увели- чение ЛП	
	Фенамин	8	вб.	Угнетение ЧА и СДД. Увели- чение ЛП	
Процент драк	Мапротилин	10—15	вб.	Снижал процент драк	Delini-Stula A., Vassout A., 1981
	Амитриптилин	3—7,5	вб.	Снижал процент драк	

поведение, т. е. «собственно психотропного действия». Однако методы изучения психотропных средств в условиях нарушения поведения плохо разработаны. Необходима разработка комплексных методов и моделей тестирования корригирующих (нормализующих) эффектов психотропных средств на моделях патологического поведения, причем не только индивидуального (что было детально ранее исследовано), но и внутривидового (что не было разработано).

Вопросы избирательности действия психотропных средств различных классов изучены в настоящее время только относительно элементов индивидуального поведения. Требуется разработка критериев избирательности действия веществ в более широком поведенческом плане с учетом многообразных форм внутривидового поведения.

Принимая во внимание, что эффективность применения психотропных средств в зависимости от индивидуально-типологических особенностей индивидуума доказана на клиническом и экспериментальном уровнях, необходимо разработать методы предварительного отбора и типизации животных для психофармакологических экспериментов различного профиля. Особенно важна типизация экспериментальных животных по реактивности на стресс-факторы с целью выявления ведущего в поведенческой патологии синдрома (агрессия, депрессия, тревога), так как можно ожидать, что редукция ведущего патологического синдрома в процессе специфической фармакотерапии в какой-то мере будет способствовать нормализации поведения в целом.

Глава 2

ФАРМАКОЭТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Изучение спектров и механизмов действия психотропных средств на внутривидовое поведение подразумевает необходимость достаточно точного измерения, количественного и качественного описания информативных элементов поведения. В этологической литературе имеется немало хороших примеров описания поведения диких и лабораторных грызунов [Barnett S., 1963; Eibl-Eibesfeldt I., 1970; Mackintosh J., 1981]. Достаточно полное описание поведения крыс в лабораторных условиях представлено в ряде исследований [Silverman P., 1978; Adams D., 1980]. Однако крайне недостаточен методический и иллюстративный материал, посвященный этологическим аспектам психофармакологических исследований, слабо разработаны вопросы адаптации этологических методов для решения конкретных задач фар-

макологического анализа, а также автоматизированной регистрации и обработки получаемой информации.

В настоящей работе методическим вопросам уделялось специальное внимание. Разработка методических подходов и моделей включала ряд задач: разработку адаптированной для фармакологических исследований систематизации элементов поведения, методов и приборов для регистрации и оценки свободного внутривидового поведения, составление программ ЭВМ обработки результатов фармакологических опытов (математического описания и статистического анализа результатов), выявление наиболее информативных показателей поведения с учетом специфики психофармакологических экспериментов.

ОПИСАНИЕ И СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ПОВЕДЕНИЯ — ЭТОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Возможности продуктивного использования этологического подхода к анализу действия психотропных средств в большой мере зависят от того, насколько тщательно и детально выбраны информативные показатели, единицы оценки поведения. В качестве оценочных единиц в этологических исследованиях выбираются дискретные поведенческие акты (динамичные элементы) и позы (статичные элементы). Этологический метод оценки поведения состоит в наблюдении, идентификации, регистрации и анализе текущего поведения (актов и поз) в условиях свободного взаимодействия животных в естественных или лабораторных условиях. В качестве объектов исследования, как правило, выбираются наиболее часто используемые в психофармакологии животные — лабораторные грызуны (мыши и крысы). При парном или групповом взаимодействии в стандартных условиях животные демонстрируют ряд типичных элементов поведения, которые легко распознаются и могут быть классифицированы и систематизированы [Grant E., Mackintosh J., 1963].

В проведенном нами исследовании поток поведенческих элементов, возникавший при внутривидовом взаимодействии животных, фотографировался через равные интервалы времени, кинодокументировался (производилась ускоренная киносъемка поведения с последующим детальным замедленным анализом), производилась видеозапись с последующим анализом стоп-кадров. Фотографии, стоп-кадры фильма и видеозаписи калькировались, выделялись наиболее информативные элементы поведения, которые в дальнейшем служили основой для создания серии рисунков — образцов топографических элементов поведения. Эти образцы представлены в виде этологического атласа (рис. 1—31).

Все элементы поведения лабораторных грызунов (мышей и крыс) определенным образом систематизировались на основе устойчивых связей между отдельными элементами (их частотной повторяемостью и сочетаний) соответственно мотивационным категориям поведения.

Были выделены две основные группы категорий элементов: 1) внутривидовое поведение, которое включает все формы видотипичного взаимодействия животных, ориентированные к особям своего вида. Эта категория поведения отражает не только возникновение или исчезновение специфических эмоционально-мотивационных процессов, отражающих характер взаимодействия (агрессия, защита, общительность и т. п.), но одновременно содержит и информационные (коммуникативные) составляющие, которые распознаются особями данного вида; 2) индивидуальное поведение — включает все двигательные и статичные элементы поведения, не связанные с внутривидовым взаимодействием с партнером, ориентированные к окружающим предметам, собственному телу и не ориентированные к физическому окружению.

К категории внутривидового поведения относится ряд мотивационных форм: внутривидовая общительность, половое поведение, агонистическое поведение (агрессия, защита, подчинение), амбивалентное (мотивационно двойственное поведение).

Внутривидовая общительность в широком смысле включает весь возможный объем общения (обмена информационными сигналами) в сообществе. Общение может осуществляться не только с помощью поведенческих форм, но также акустических и запаховых (феромональных). У социализированных и адаптированных в сообществе животных внутривидовая общительность несет многообразные функции, в частности идентификацию партнера по принадлежности своей или чужой группе, идентификацию пола, возраста, индивидуальных качеств партнера (доминант или подчиненный и т. п.). Некоторые формы общительности могут быть индикаторами нерезких форм доминирования.

Взаимодействие животных в паре или группе, как правило, начинается с ориентации тела, головы (глаз), вибрисс по направлению к партнеру. У мышей эта ориентация проявляется в особенно яркой акцентированной форме в виде статичного элемента — «напряженное внимание» или «внимание в позе вытянувшись».

Передняя часть тела животного вытягивается по направлению к партнеру, уши и вибриссы направлены в сторону партнера (рис. 1). После этого следует приближение к партнеру (рис. 2), обнюхивание носа (рис. 3), обнюхивание тела, обнюхивание хвоста, обнюхивание аногенитальной области (рис. 4).



1



3



5



7

Рис. 1. Внимание в позе вытянувшись. Рис. 4. Обнюхивание партнера.

Важным элементом груминга (зубами) шерсть подчиненное животное несколько раз загребает.

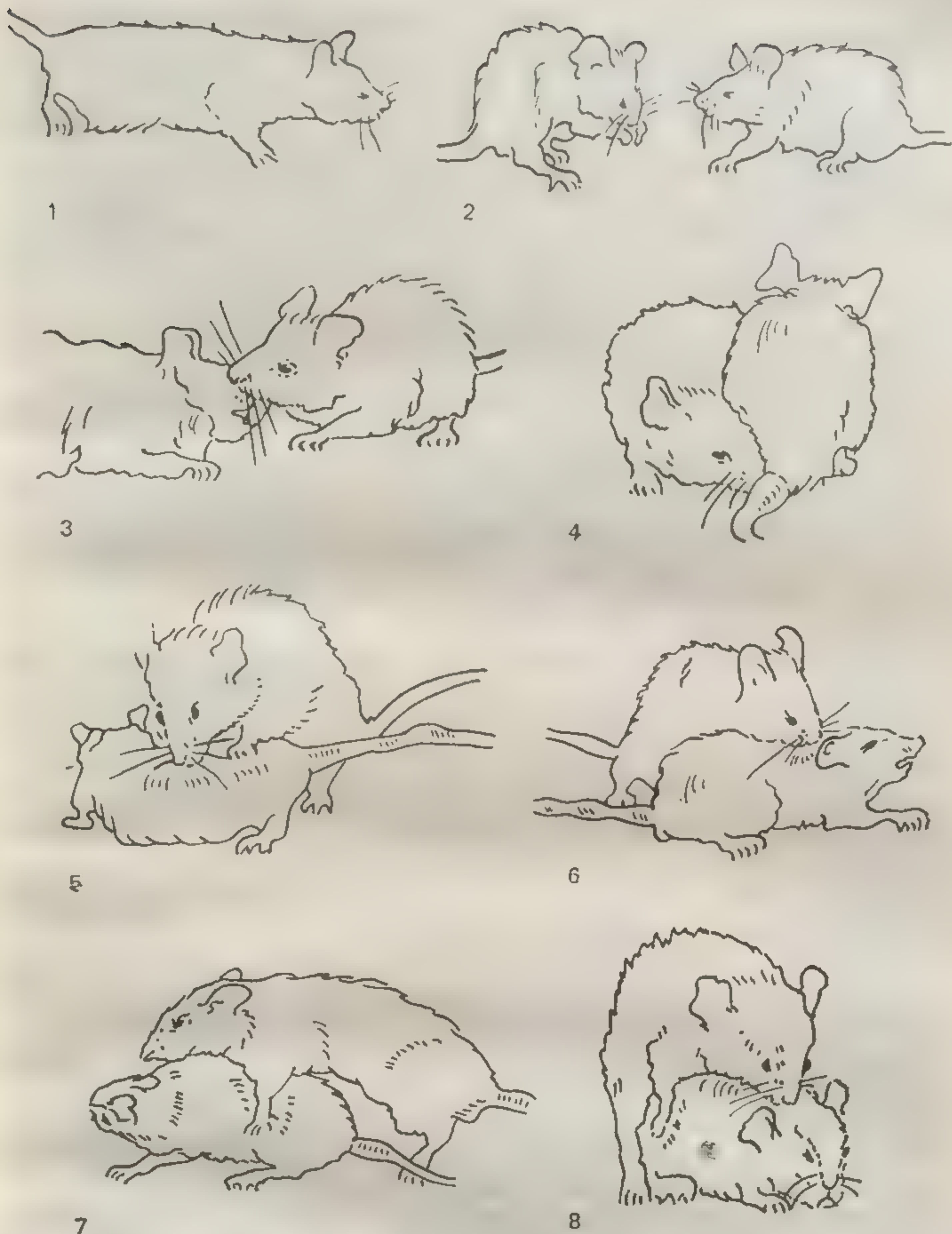


Рис. 1. Внимание вытянувшись. Рис. 2. Приближение. Рис. 3. Обнюхивание носа. Рис. 4. Обнюхивание гениталий. Рис. 5. Груминг тела. Рис. 6. Груминг загривка. Рис. 7. Попытка садки. Рис. 8. Садка.

Важным элементом внутривидовой общительности является груминг — вылизывание, выщипывание и вычесывание (зубами) шерсти у партнера. У мышей чаще доминант осуществляет груминг подчиненному животному. У крыс нередко подчиненное животное «вылизывает» доминанта. Различается несколько форм груминга: груминг тела (рис. 5), груминг загривка (рис. 6), груминг аногенитальной области.

11

Рис. 1. Единица измерения
счета. Рис. 11. Единица измерения

[illegible]

2 Зак 64



Рис. 9. Боковое приближение. Рис. 10. Укус и толчок (позиция сверху). Рис. 11. Укус и толчок (позиция сбоку). Рис. 12. Побег-преследование.

случаях, ответная атака, но другого типа — с выпадом и укусом (рис. 13).

Нападающее животное, как правило, наносит укусы в бок, спину, корень хвоста, редко в шею противника и совсем редко в вентральную область, а защищающееся животное чаще наносит укусы в голову, морду нападающего.

Атака из вертикальной стойки, когда животные противостоят друг другу, как правило, сопровождается только ударами передними лапами и реже укусами (см. рис. 9). Если площадь, на которой животные взаимодействуют, достаточно большая, преследование может сопровождаться только грумингом загривка и редко атаками. Боковые стойки чаще предшествуют атаке, а вертикальные в большей мере связаны в дальнейшем с отходом, отступлением.

Финальные (консуматорные) элементы агрессивного поведения традиционно обозначались как «полная агрессивная поза» — нападающее животное находится сверху над побежденным, который лежит на спине вентральной поверхностью к нападающему [Grant E., Mackintosh J., 1963]. Эти элементы поведения очень характерны для крыс. У мышей они



13



14



15



16

Рис. 13. Выпад и укус. Рис. 14. Боковая стойка. Рис. 15. Вертикальная стойка. Рис. 16. Съезживание.

появляются очень редко и, если появляются, то позы, как правило, не акцентированы и длятся очень непродолжительное время. Следует отметить, что агонистическое взаимодействие у мышей носит скоротечный характер и, как правило, более жесткий, чем у крыс.

Защитное поведение. Нападение и оборона — два реципрокно связанных элемента агонистического поведения. Атака нападающего вызывает защитное поведение у противника, которое выражается в виде «защитной боковой» (рис. 14) или «защитной вертикальной» (рис. 15) стойки. Из защитной вертикальной стойки мышь может производить толчки или удары передними лапами (боксирование). При приближении нападающего защищающееся животное часто выставляет вперед одну из задних лап. Из защитной боковой стойки животное может производить «выпад и укус» (см. рис. 13), а также толчки одной из передних лап. Поведение полчищной мыши.

Поведение подчинения (покорности). В результате интенсивных атак агрессивного животного защищающееся принимает позу «сжеживания» или «приподнятого сжеживания» (рис. 16 и 17). Последняя идентична позе сжеживания, только на выпрямленных конечностях. Если атаки

нападающего продолжают длительно и у защищающегося нет возможности для отступления или побега, то животное принимает позу «на спине» (рис. 18), которая у крыс была обозначена как «поза полного подчинения» (Grant E., Macintosh J., 1963]. У нормальных крыс такие позы несут функции предотвращения дальнейшего конфликта. Следует отметить, что у изолированных мышей эти позы таких функций не выполняют.

Амбивалентное поведение отражает мотивационную двойственность поведения. Это проявляется в том, что акты и позы животных содержат элементы, относящиеся одновременно к двум различным мотивационным категориям, например: защиты — нападения, половой — пищевой, приближения — избегания и т. п. У мышей в ситуации агонистического взаимодействия самцов чаще возникают амбивалентные акты нападения — защиты. Например, конфликт между приближением и избеганием вторгающегося на территорию самца может проявляться у резидента в форме «циркуляции» вокруг партнера (рис. 19) или притоптывания [Crowscroft P., 1966]. Конфликт между наступлением и отступлением может выражаться в виде «вибрации хвостом» (рис. 20). Если мышь находится у стенки, хвост стучит о нее, поэтому такую форму поведения часто обозначают как «грохотание хвостом» (tail rattling).

Индивидуальное поведение. В этой категории различают поведение ориентированное: 1) к окружающим предметам; 2) собственному телу; 3) не ориентированное к чему-либо поведение.

Поведение, ориентированное к физическому окружению, особенно выражено у грызунов на новой для них территории. Животные интенсивно исследуют ее. Это поведение включает локомоцию с принюхиванием (рис. 21), подъемы на задние лапы с принюхиванием (пристеночные и свободные), заглядывания в различные отверстия (рис. 22, 23), т. е. элементы изучения окружающей среды. Это поведение носит в новой среде обязательный характер и само по себе широко используется для тестирования психотропных средств на модели «открытого поля».

Поведение, ориентированное к собственному телу, включает чистку тела лапами (рис. 24, 25), отряхивание (преимущественно задними лапами или всем телом), умывательные движения (передними лапами и языком, рис. 26). Вылизывание и вычесывание шерсти (языком и зубами) обозначается как груминг собственного тела (рис. 27). В англоязычной литературе этот вид груминга обозначают как «аутогруминг» (autogrooming). Аутогруминг имеет определенную последовательность и направленность: от верхней части тела, туловища к аногенитальной области и хвосту.

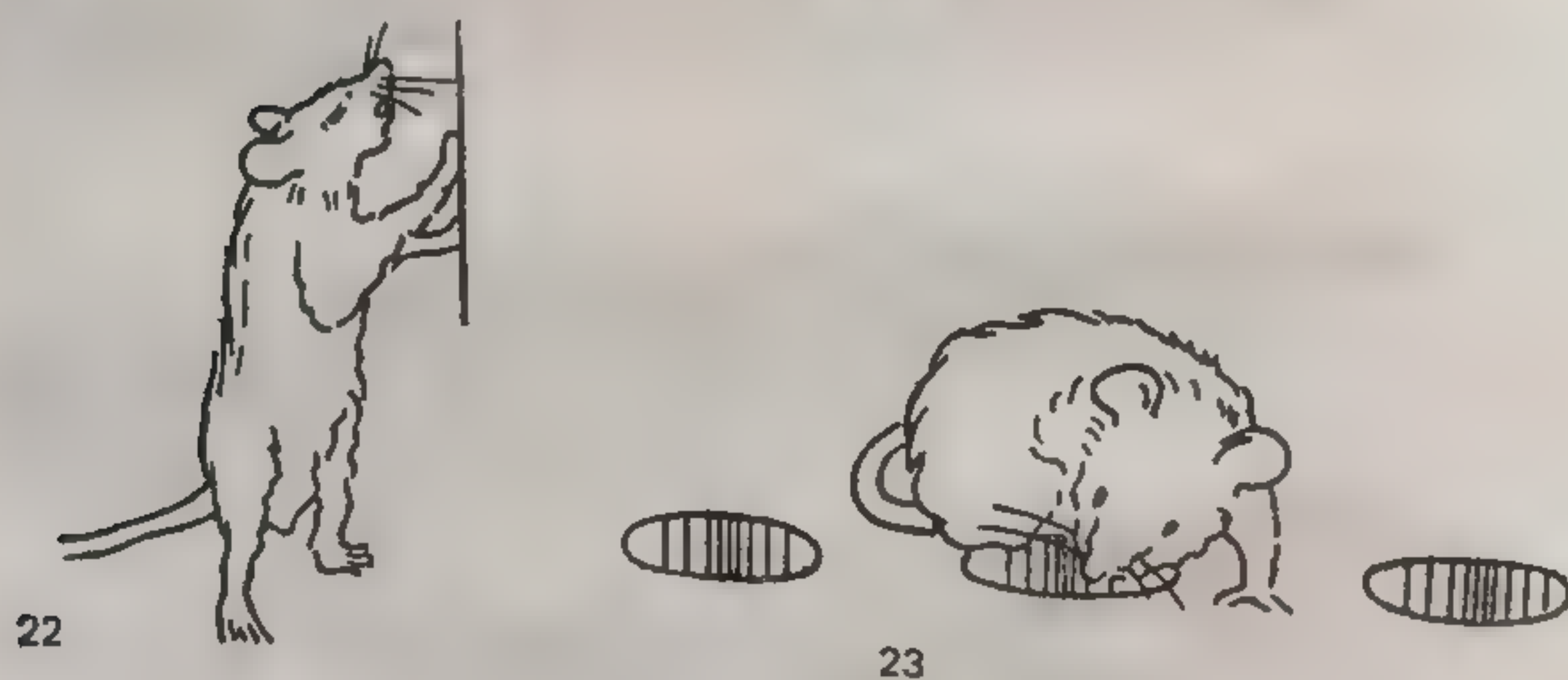
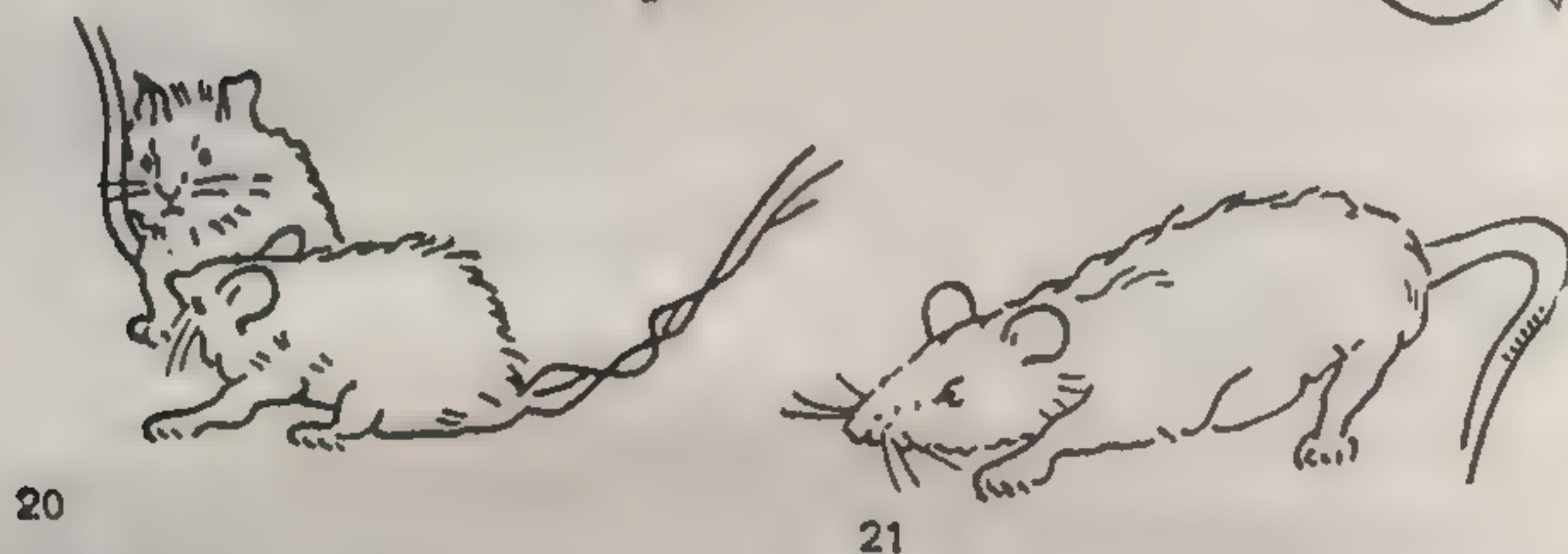
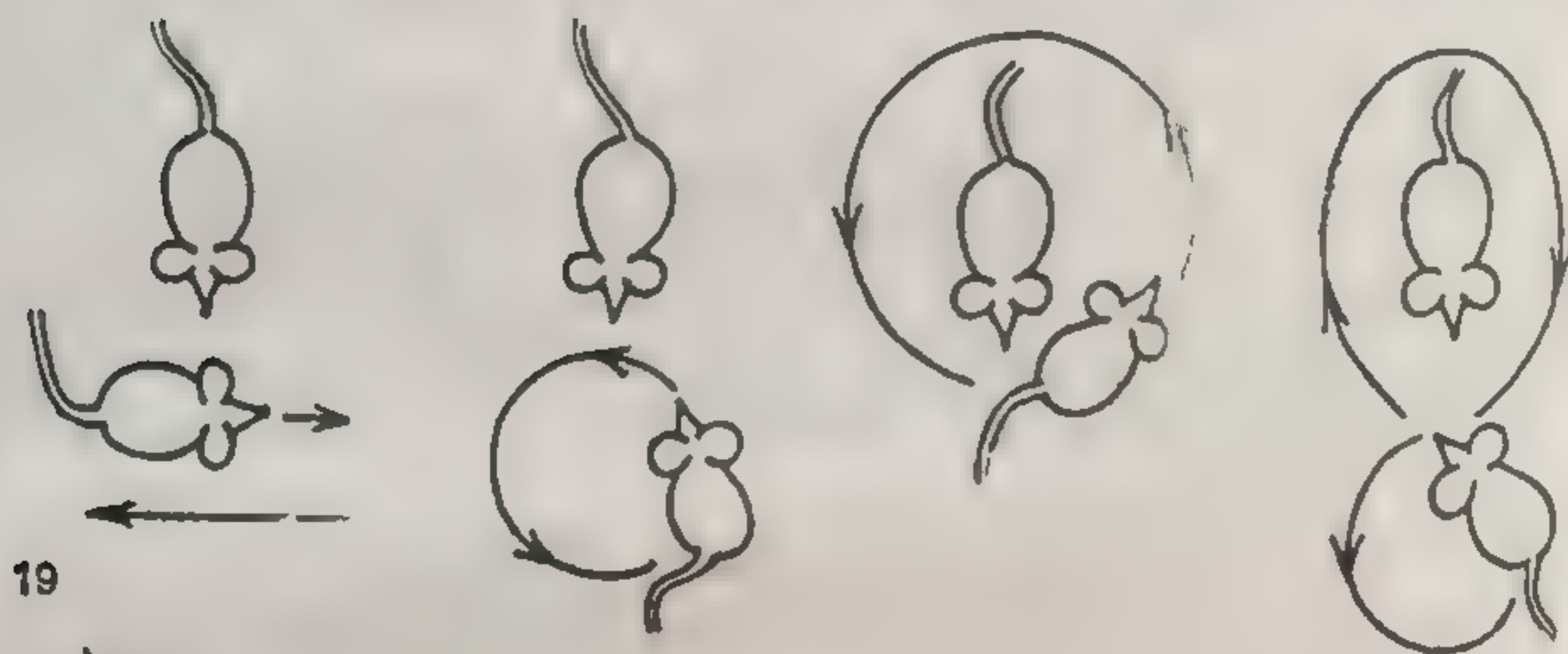
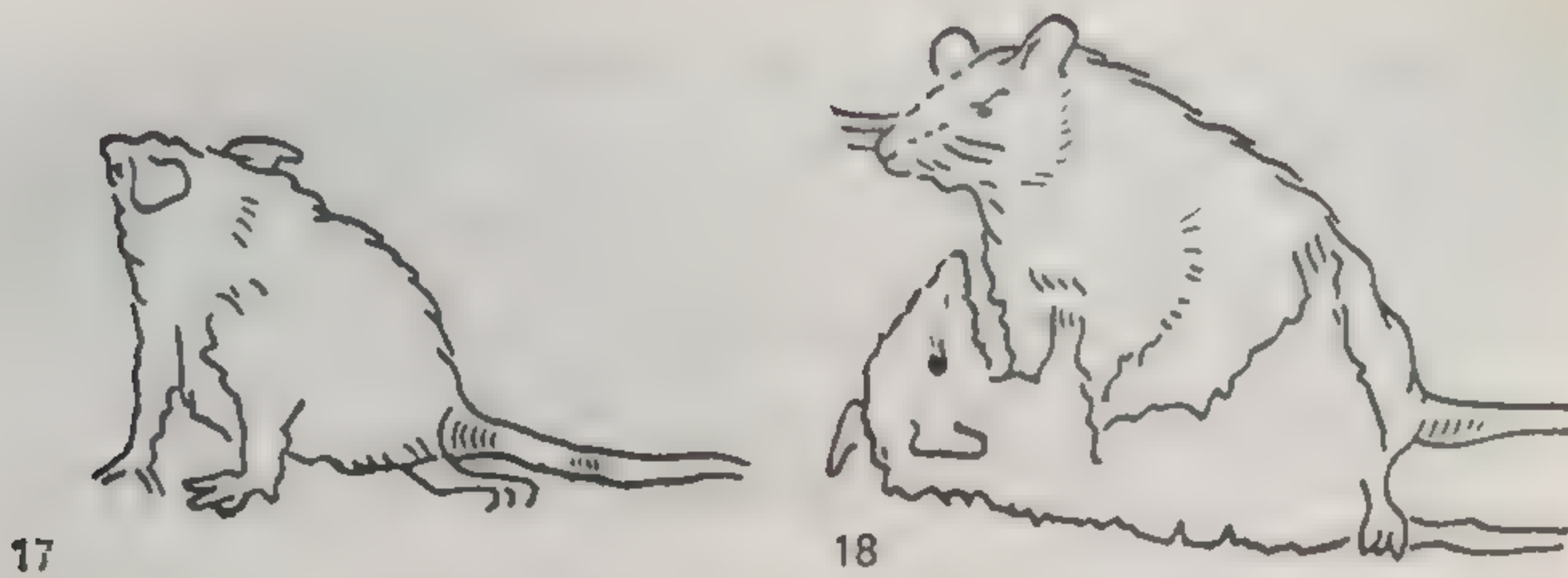


Рис. 17. Приподнятое съеживание. Рис. 18. Позиция сверху — позиция на спине. Рис. 19. Различные формы циркуляции. Рис. 20. Вибрация хвостом. Рис. 21. Локомоция. Рис. 22. Подъемы на задние лапы. Рис. 23. Заглядывания в отверстия.

Индивидуальное...
кому окружению, —
животное сидит, л...
целенаправленных...
Различные фор...
категория включае...
рение необходим...
жажды, гнездостр...
чаще наблюдаются...
которые обознач...
активность. Эти э...
не требуют поясн...
Следует отмети...
дуальной активнос...
эти формы поведе...
видового поведе...
дуальная активнос...
от характера вза...
зависимости мож...
двигательной акти...
сутствии доминан...
сти». Как смени...
которые возника...
ность животных...

24



25



26



27



Рис. 24. Чистка передней лапой. Рис. 25. Чистка задней лапой.
Рис. 26. Чистка (умывательные движения). Рис. 27. Груминг тела.

Индивидуальное поведение, неориентированное к физическому окружению,— это статичные формы поведения, когда животное сидит, лежит, или динамичные формы в виде нецеленаправленных прыжков или неориентированной побежки.

Различные формы самообеспечения. Эта самостоятельная категория включает поведение, направленное на удовлетворение необходимых жизненно важных потребностей: голода, жажды, гнездостроения и т. п. В лабораторных условиях чаще наблюдаются финальные (консуматорные) элементы, которые обозначаются как еда, питье, грызение, роющая активность. Эти элементы имеют однозначную трактовку и не требуют пояснения и дополнительных иллюстраций.

Следует отметить, что при окончательной оценке индивидуальной активности животных необходимо учитывать, что эти формы поведения могут зависеть от контекста внутривидового поведения (при наличии других животных индивидуальная активность может модулироваться в зависимости от характера взаимоотношений животных в группе). Эта зависимость может проявляться не только в подавлении двигательной активности (например, подчиненного в присутствии доминанта), но также в виде «смещенной активности». Как смещенные виды активности оцениваются такие, которые возникают, когда текущая целенаправленная активность животного прерывается и внезапно возникает (неадек-

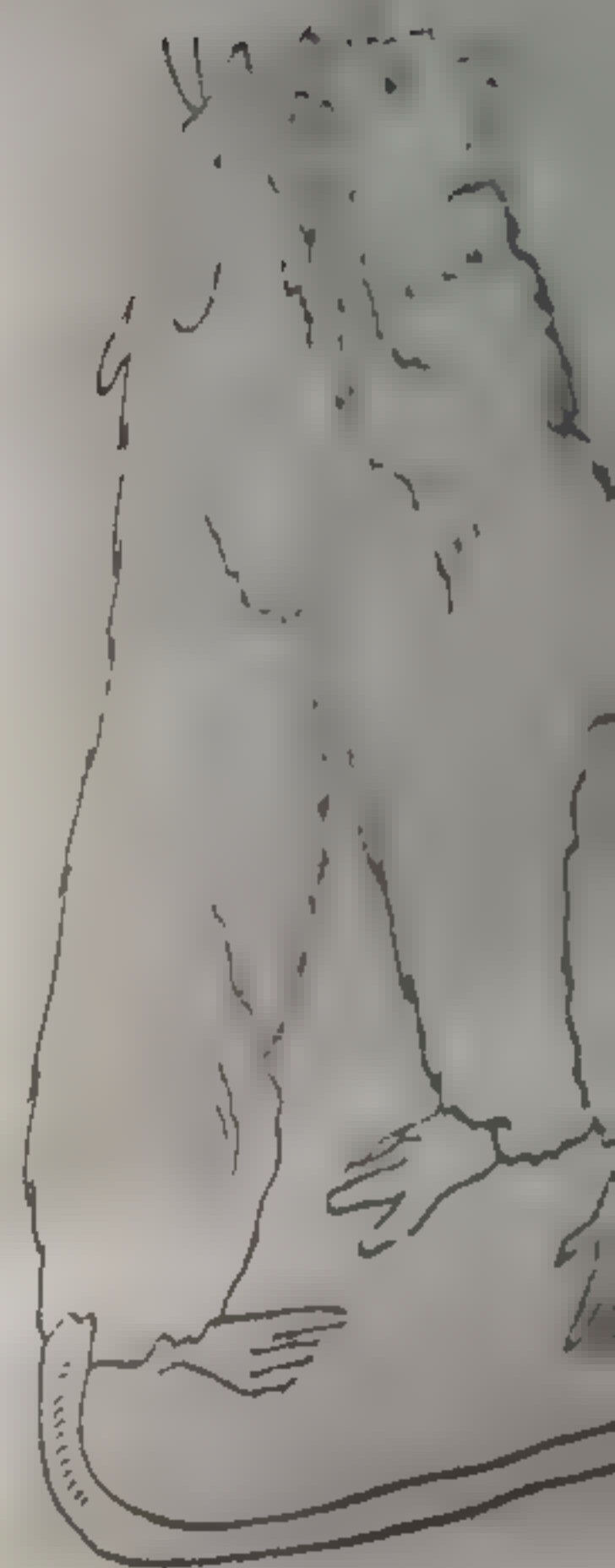
вато ситуации) любая форма или фрагмент индивидуального поведения. «Смещенные» формы активности возникают в ситуации появления любого внешнего тормозного фактора. Проявляются эти формы в виде укороченных фрагментов нормального груминга, пищевого, питьевого поведения.

Таблица 2

Основные элементы оценки поведения мышей *

Категория поведения	Поведенческие элементы	Буквенный и цифровой индексы
<i>Внутривидовое:</i>		
агрессия	Атака (укус, толчок)	АТ-9 **
угроза	Преследование (погоня)	ПР-10
общительность	Боковое приближение	БП-11
	Напряженное внимание	НВ-2
	Обнюхивание тела	ОТ-3
	Обнюхивание носа	ОН-4
	Обнюхивание хвоста	ОХ-5
	Обнюхивание гениталий	ОП-6
	Груминг загривка	ГА-7
	Груминг тела партнера	ГТ-8
защита	Вертикальная стойка	ВЗ-23
	Боковая стойка	БЗ-24
	Отступление	ОТС-18
подчинение	На спине	ПЧ-25
	Съезживание	СЕ-27
амбивалентность	Вибрация хвостом	ВХ-12
	Циркуляция	Ц-17
половое	Покрытие (садка)	ПК-21
	Попытка покрытия	ППК-22
<i>Индивидуальное динамичное:</i>		
локомоция		Л-13
подъемы на задние лапы		П-14
груминг, чистка		Ч-16
<i>Индивидуальное статичное:</i>		
сидит		С-15
оцепенение		ОЦ-1
<i>Другие формы поведения:</i>		
езда		Е-19
рытье		Р-20
грызение		Г-30

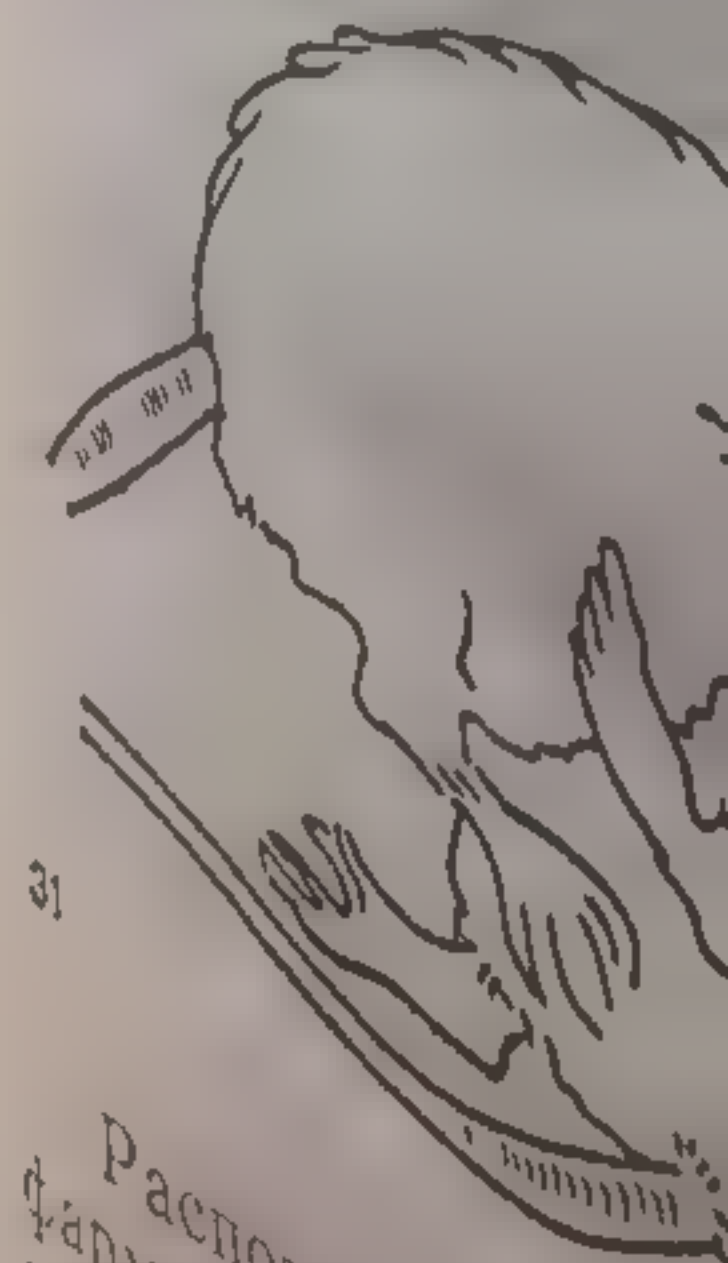
* Дано сокращенное и адаптированное для фармакологических опытов перечисление поведенческих актов и поз.
 ** Выбор цифрового индекса произволен.



28



30



31

Распознавание см...
 фармакологических см...
 ного (спонтанного) см...
 ства могут изменять...
 вать смещение ан...



28



29



30



31

Рис. 28. Боксирование.
Рис. 29. Боксирование-толчок.
Рис. 30. Боковая защитная стойка-угроза.
Рис. 31. Укус и толчок.

Распознавание смещенных форм активности важно для фармакологических работ, использующих модели естественного (спонтанного) поведения, так как психотропные средства могут изменять текущую активность животных — вызывать смещение активности.

Основные показатели оценки поведения крыс

Категория поведения	Поведенческие элементы	Описание поведенческих элементов	Буквенный и цифровой индексы
<i>Внутривидовое:</i> агрессия	Атака Укус Дергание Укус и толчок Вертикальная стойка Боковая стойка	Быстрое движение к другой крысе Захват кожи и ее повреждение Захват кожи и движение назад Укус и сильный толчок задними лапами На задних лапах с ориентацией головы к П. * Приближение сбоку, ориентация головы к П.	АТ-1 УК-АТ-2 Д-АТ-3 УТ-АТ-4 АВ-5 АБ-6
защита	Вертикальная стойка Боковая стойка Отступление	Голова ориентирована в сторону от П. Вентральная поверхность повернута к П. Прямое движение от П.	ЗВ-7 ЗБ-8 ОТС-9
подчинение	На спине Съезживание Приподнятое съезжива- ние	Лежит вентральной поверхностью к П. На 4 лапах, плечи опущены Как съезживание, но все лапы выпрямлены	ПЧ-10 СЕ-11 ПСЕ-12
общительность	Напряженное внимание Приближение Следование Сверху Снизу (под) Обнюхивание носа	Туловище и шея вытянуты к П. Направленное движение к П. Приближение, когда П. двигается прочь Вползание на П. Проползание под П. Ориентация к носу П. (нос к носу)	НВ-13 НБ-14 СЛ-15 СВ-16 СП-17 ОП-18
	Обнюхивание тела Обнюхивание хвоста Обнюхивание гениталий Груминг загривка Груминг тела	Ориентация к различным частям тела П. Ориентация к различным частям хвоста П. Ориентация к гениталиям П. Вылизывание шерсти на загривке П. Вылизывание и вычесывание шерсти П.	ОТ-19 ОХ-20 ОП-21 ГА-22 ГТ-23
половое	Попытка покрытия Покрытие (садка) Посткопуляторный гру- минг	Неполное или дисориентированное покрытие Полноценный сексуальный паттерн Вылизывание аногенитальной области	ППК-24 ПК-25 ПГ-26
амбивалентность	Вибрация хвостом с циркуляцией	Бьющие движения хвостом и ходьба вокруг П.	ВХ-27
<i>Индивидуальное:</i> динамичное	Локомоция Подъемы на задние ла- пы Груминг (языком) Чистка (лапами)		Л-28 П-29 Г-30 Г-31
статичное	Оцепенение (примерза- ние) Сидение, лежание		ОЦ-32 С-33
другие формы	Еда Рытье Грызение		Л-34 Р-35 Г-36

* (П.) — сокращенно «партнер».

Таблица 3

Основные показатели оценки поведения крыс

Категория поведения	Поведенческие элементы	Описание поведенческих элементов	Буквенный и цифровой индексы
Внутривидовое: агрессия	Атака Укус Дергание Укус и толчок Вертикальная стойка Боковая стойка	Быстрое движение к другой крысе Захват кожи и ее повреждение Захват кожи и движение назад Укус и сильный толчок задними лапами На задних лапах с ориентацией головы к П. * Приближение сбоку, ориентация головы к П.	АТ-1 УК-АТ-2 Д-АТ-3 УТ-АТ-4 АВ-5 АБ-6
защита	Вертикальная стойка Боковая стойка Отступление	Голова ориентирована в сторону от П. Вентральная поверхность повернута к П. Прямое движение от П.	ЗВ-7 ЗБ-8 ОТС-9
подчинение	На спине Съеживание Приподнятое съежива- ние	Лежит вентральной поверхностью к П. На 4 лапах, плечи опущены Как съеживание, но все лапы выпрямлены	ПЧ-10 СЕ-11 ПСЕ-12
общительность	Напряженное внимание Приближение Следование Сверху Снизу (под) Обнюхивание носа	Туловище и шея вытянуты к П. Направленное движение к П. Приближение, когда П. двигается прочь Вползание на П. Проползание под П. Ориентация к носу П. (нос к носу)	НВ-13 ПБ-14 СЛ-15 СВ-16 СН-17 ОИ-18
	Обнюхивание тела Обнюхивание хвоста Обнюхивание гениталий Грумминг загривка Грумминг тела	Ориентация к различным частям тела П. Ориентация к различным частям хвоста П. Ориентация к гениталиям П. Вылизывание шерсти на загривке П. Вылизывание и вычесывание шерсти П.	ОТ-19 ОХ-20 ОИ-21 ГА-22 ЛГ-23
	Попытка покрытия Покрытие (садка) Посткопуляторный грумминг	Неполное или дисориентированное покрытие Полноценный сексуальный паттерн Вылизывание аногенитальной области	ИПК-24 ИК-25 ИГ-26

Сверху
Снизу (под)
Обнюхивание носа

Приближение, когда П. дышится прочь
Вползание на П.
Проползание под П.
Ориентация к носу П. (нос к носу)

СВ-16
СН-17
ОН-18

	Обнюхивание тела Обнюхивание хвоста Обнюхивание гениталий Грумминг загривка Грумминг тела	Ориентация к различным частям тела П. Ориентация к различным частям хвоста П. Ориентация к гениталиям П. Вылизывание шерсти на загривке П. Вылизывание и вычесывание шерсти П.	ОТ-19 ОХ-20 ОП-21 ГА-22 ГТ-23
половое	Попытка покрытия Покрытие (садка) Посткопуляторный грумминг	Неполное или дисориентированное покрытие Полноценный сексуальный паттерн Вылизывание аногенитальной области	ППК-24 ПК-25 ПГ-26
амбивалентность	Вибрация хвостом с циркуляцией	Бьющие движения хвостом и ходьба вокруг П.	ВХ-27
Индивидуальное: динамичное	Локомоция Подъемы на задние лапы Грумминг (языком) Чистка (лапами)		Л-28 П-29 Г-30 Ч-31
статичное	Оцепенение (примерзание) Сидение, лежание		ОЦ-32 С-33
другие формы	Еда Рытье Грызение		Е-34 Р-35 Г-36

* (П.) — сокращенно «партнер».

Обобщенная систематизация основных элементов оценки поведения мышей представлена в табл. 2. Каждый поведенческий элемент, входящий в определенную мотивационную категорию, закодирован в буквенной и в удобной для введения в ЭВМ цифровой форме (см. рис. 33).

Для оценки поведения мышей и крыс предлагается использовать общие мотивационные категории, но так как поведенческое содержание этих категорий у мышей и крыс несколько отличается, для оценки поведения крыс представлена модифицированная и адаптированная для фармакологических работ систематизация элементов (табл. 3, рис. 28—31).

Таким образом, в результате проведенной работы были выделены, охарактеризованы и систематизированы основные элементы внутривидового и индивидуального поведения, которые подлежат регистрации и анализу в фармакологических экспериментах.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА ВНУТРИВИДОВОГО ПОВЕДЕНИЯ, ПРИНЦИПОВ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Методы и приборы для оценки свободного поведения животных при взаимодействии в паре. Развитие этологического подхода к анализу эффектов психотропных средств требует внедрения и совершенствования новых методов регистрации поведения, создания систем быстрой статистической обработки и анализа большого набора поведенческих актов и поз. Ранее использовали трудоемкие методы регистрации частоты появления отдельных единиц поведения вручную на движущуюся бумажную ленту [Silverman P., 1978; Adams D., 1981a]. Такие методы требуют большого напряжения экспериментатора во время опыта, точность измерения недостаточна, число регистрируемых показателей ограничено. Поэтому нами специальное внимание было уделено разработке устройств для регистрации частоты, длительности и последовательности элементов поведения. Была разработана серия приборов различной сложности. В той или иной форме эти устройства позволяют получить запись этограммы — текущей последовательности всех актов и поз, наблюдавшихся в эксперименте. Прибор для записи этограммы был назван «Этограф» [Пошивалов В. П., 1977, 1978в].

Общим в конструкции этих приборов является то, что все они имеют клавишный пульт, причем каждой клавише присвоен свой номер (соответственно элементу поведения). Частота, длительность и последовательность нажатий на клавиши экспериментатором отражает соответствующие изме-

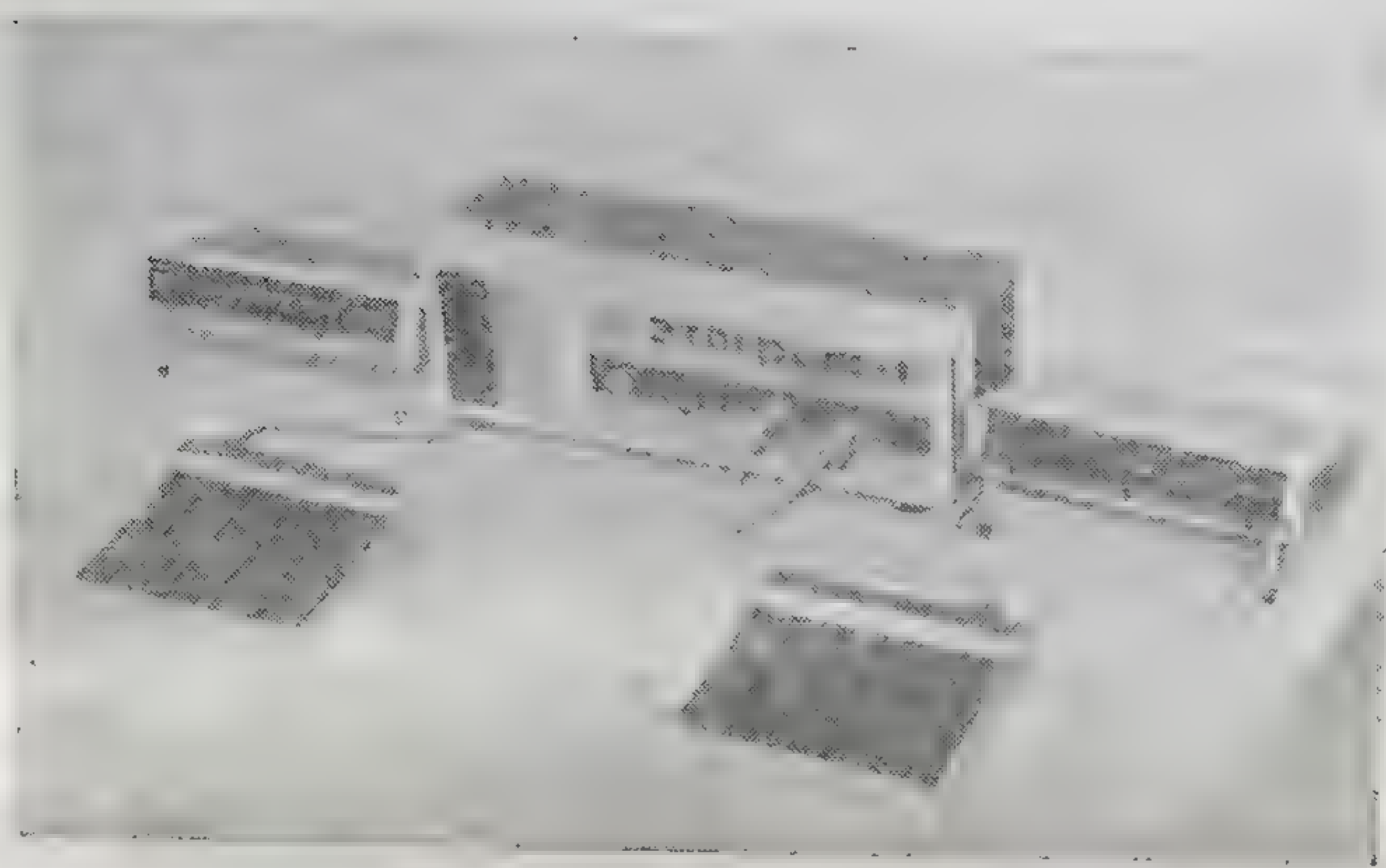


Рис. 32. Общий вид прибора «Этограф-1».

нения в текущем внутривидовом поведении. Экспериментатор должен быть достаточно хорошо адаптирован для того, чтобы вести наблюдение заданных единиц поведения (см. табл. 2 и 3).

«Этограф-1». Устройство для регистрации десяти различных элементов (или категорий) поведения. Полупроводниковая схема включает десять импульсных счетчиков, запускающихся от генератора прямоугольных импульсов постоянной частоты (5 имп/с). Нажатием на клавиши (рис. 32) включается определенный счетчик, регистрирующий и накапливающий приходящие от генератора импульсы за общее время нажатия клавиши. Это время соответствует длительности фиксируемого экспериментатором вида поведения животного. Таким образом, прибор позволяет получить суммарное время длительности каждого из десяти различных элементов (или категорий) поведения, появляющихся за все время эксперимента.

Для отображения последовательности появления отдельных элементов поведения устройство включает в себя делители напряжения соответственно двум каналам выхода на любой самопишущий прибор. Каждому виду поведения соответствует индивидуальная величина напряжения на выходе, т. е. определенная величина отклонения пера на самопишущем приборе, что позволяет получить графическое изображение текущего поведения в относительных величинах.

«Этограф-2». Устройство для регистрации двадцати различных элементов поведения с выходом на многоканальный самопишущий прибор (электроэнцефалограф) и ЭВМ

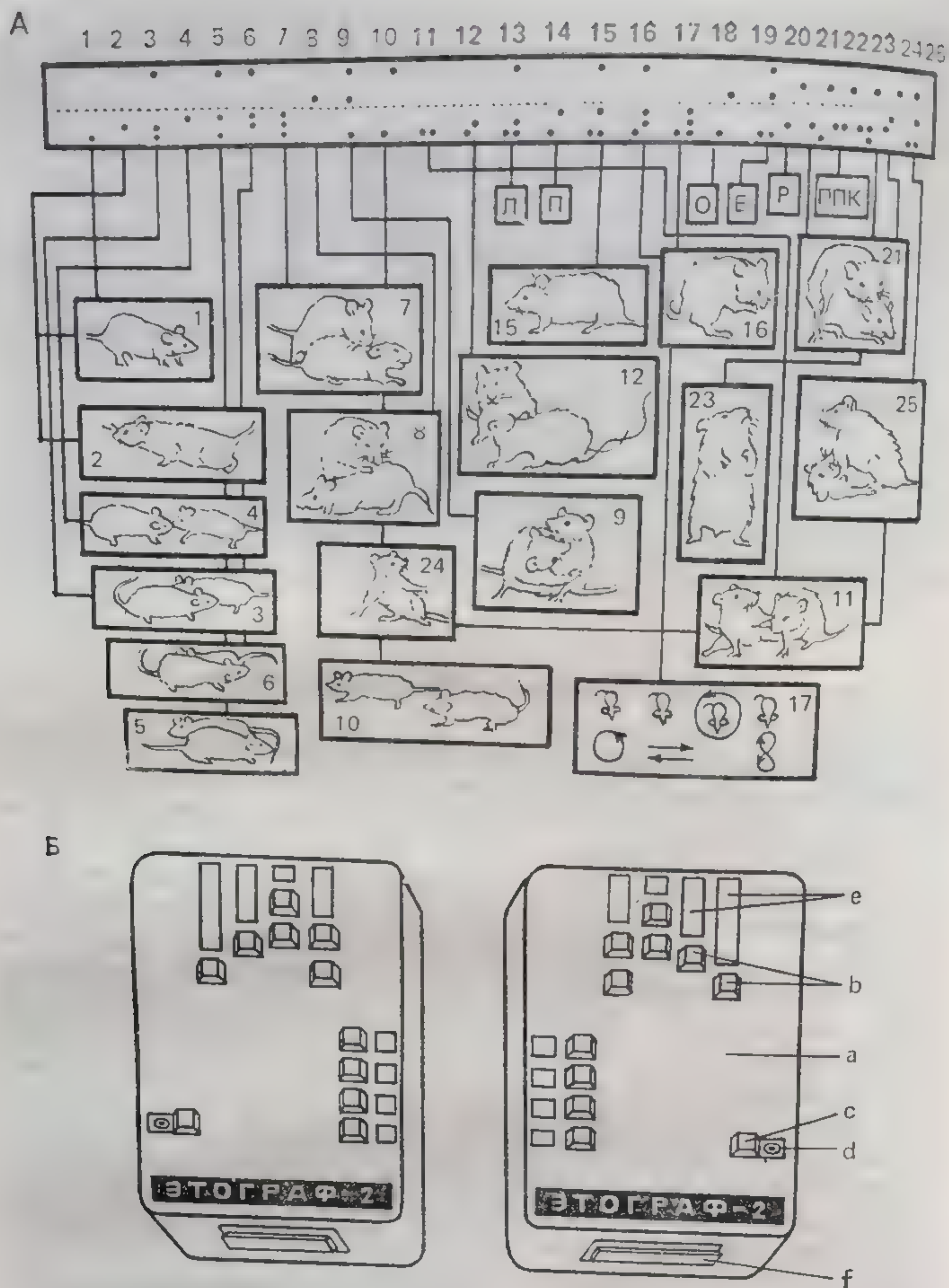


Рис. 33. Кодирование основных элементов поведения на перфоленте и лицевой панели пульта прибора «Этограф-2».

А — основные поведенческие акты и позы у мышей; Б — общий вид клавишного пульта; а — лицевая панель, б — клавишные переключатели видов поведения, с — клавиша регистра, д — индикатор регистра, е — дополнительные индикаторы видов поведения, f — разъем.

«Наири-2» (рис. 33). Принципы регистрации поведения те же, что на «Этографе-1». Специально составлена стандартная программа обработки опытов на ЭВМ «Наири-2». На выходном цифропечатающем устройстве и графопостроителе отображаются следующие показатели поведения: 1) частоты

(статистические вероятности) появления каждого события (элемента) за каждую минуту опыта; 2) общее число элементов определенного типа за каждую минуту опыта; 3) математическое ожидание событий данного типа за заданное количество минут; 4) частоты (статистические вероятности) диадных переходов поведенческих элементов за каждую минуту опыта и за весь опыт. Из высокозначимых событий составляются схемы текущей последовательности актов.

Комплекс «Этограф-3 — ЭВМ ЕС-1022». Устройство для регистрации и индикации от 1 до 40 поведенческих элементов, учета длительности каждого элемента, текущей индикации времени эксперимента, фиксации номера элемента и времени его длительности на перфоленде в двоичном коде для непосредственного ввода в ЭВМ.

Общий вид прибора и его структурная схема представлены на рис. 34 и схеме 1. Усовершенствованная панель прибора состоит из набора клавишных переключателей, каждый

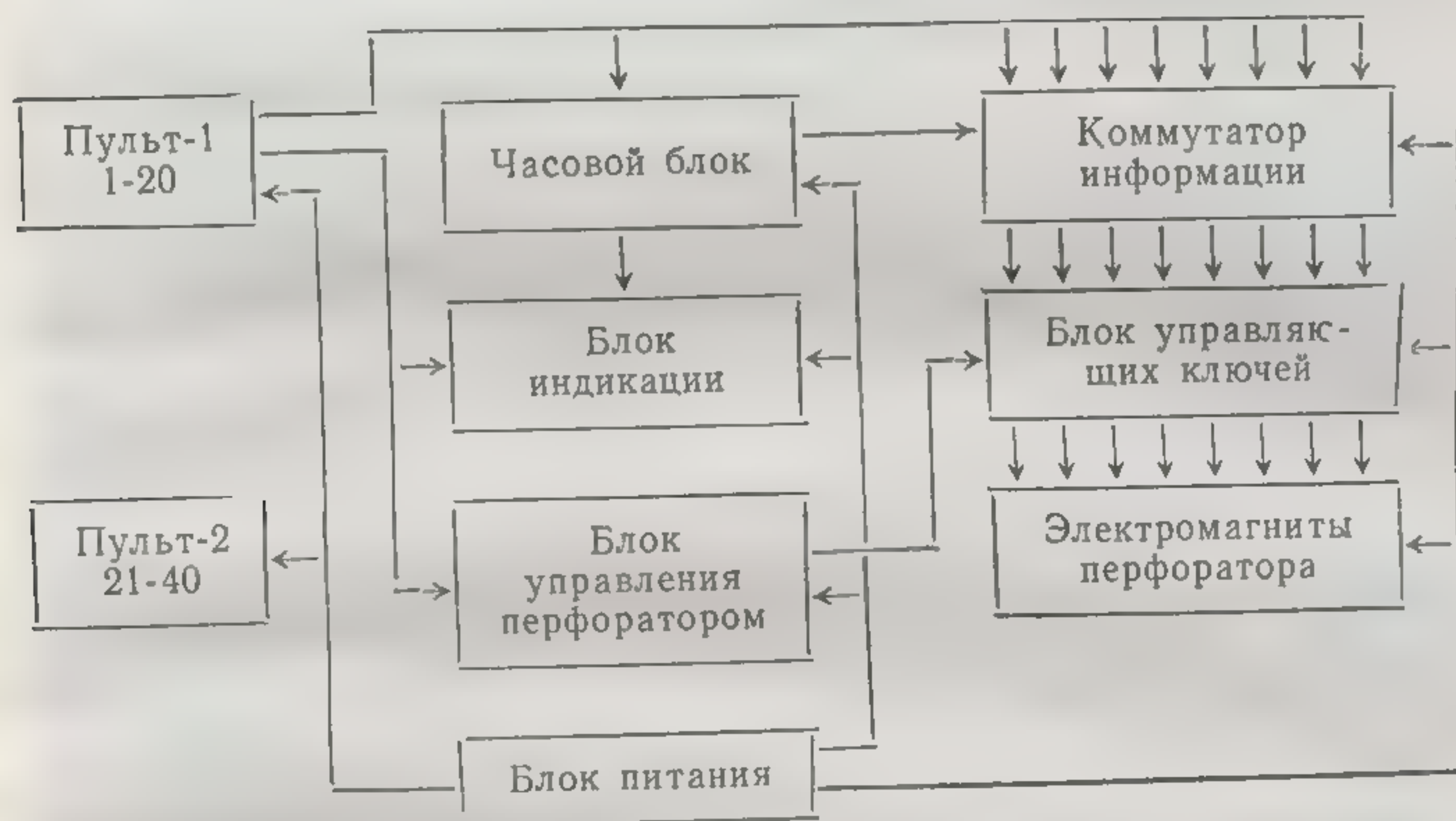


Схема I. Структурная схема прибора «Этограф-3 — ЭВМ ЕС-1022».

из которых или их определенный набор соответствует шифру определенной единицы поведения. Расположение переключателей на лицевой панели двух пультов (для правой и левой рук) спроектировано соответственно оптимальному расположению пальцев рук экспериментатора, что позволяет четко регистрировать последовательности единиц поведения, не контролируя визуально положения рук при каждом нажатии переключателя. Такая система существенно повышает точность регистрации поведения. Путем переключения клавиш регистра (см. рис. 34) число регистрируемых показателей



Рис. 34. Общий вид прибора «Этограф-3 — ЭВМ ЕС-1022».
1 — клавишный пульт; 2 — основной блок прибора; 3 — перфоратор ПЛ-80.

может быть увеличено настолько, насколько это необходимо для практически любой экспериментальной ситуации.

Нажатие каждой из клавиш запускает генератор, импульсы от которого зашифровываются в двоично-десятичный код, затем поступают в блок индикации, где дешифруются в последовательности от 1 до 40 и высвечиваются на индикаторах ИН-125. Это позволяет в любой момент времени эксперимента сравнить регистрируемую информацию и текущее поведение. Нажатие клавиши также запускает часовой блок, который фиксирует время существования определенной реакции (т. е. время удержания клавиши в нажатом положении) и суммарное время проводимого эксперимента. Суммарное время поступает в блок индикации, дешифруется и высвечивается в секундах и минутах. Время же определенного элемента поведения поступает в блок управления магнитами перфоратора (ПЛ-80); сюда же поступает информация о номере поведенческой реакции.

С помощью блока управления перфоратором информация о номере элемента и его длительности коммутируется и отпечатывается на перфоленте. Перфолента затем обрабатывается на ЭВМ ЕС-1022 по специально разработанным программам [Пошивалов В. П. и др., 1979].

Свободное поведение животных в контрольных опытах и после введения психотропных средств характеризуется по двум основным позициям: по частотам появления каждого элемента и частотам переходов каждого элемента в другие.

1-я
ЕС-1022
частот
стандарт
каждого
матрицы
(40 X 40)
матрицы стр
и их соотн
к ожидаемой
неслучайного
Ожидаемая (теоретич
цы полученной частот
Lehman M., Adams D.
шений переходов с
В фармакологическ
данных сравнительно
на основе сопоставлен
тот) появления акти
(контроль препарат) с
слення непараметричес
(в необходимых случа
карты потока послед
римент в контроле и
строится суждение о ча
вероятных связях элем
дения во времени, т. е
целом (в данной экск
альных серий опытов
ные участки поведения
обработки эксперимент
марковских случайных
ко С. Т., 1982].
Методы и приборы
вотных в группе. Взаим
собы количественного
пового поведения не
мени не разработаны
таких способов важна
тропных эффектов в
ления, так и изучения
поведения группы, р
(иерархических, терри
Мы предлагаем мод
мышей и крыс, соотн
Совместно

Для анализа первичных экспериментальных данных составлен¹ пакет программ (на ФОРТРАНе IV) для ЭВМ ЕС-1022. Поведенческие последовательности (единицы) сначала анализируются с целью определения значения частот (статистических вероятностей — Вентцель Е. С., 1969) для каждого акта и позы (например, для 40). Затем строятся матрицы для частот поведенческих переходных диад (40×40) за весь опыт (и за каждую минуту опыта). Такие матрицы строятся для полученных частот, ожидаемых частот и их соотношения. Отношение полученной в опыте частоты к ожидаемой используется как показатель случайного или неслучайного характера определенной поведенческой диады. Ожидаемая (теоретическая) частота определяется из матрицы полученной частоты стандартным методом (см. также Lehman M., Adams D., 1977). Достоверность уровней соотношений переходов оценивается на основе χ^2 -критерия.

В фармакологических опытах с целью первичного анализа данных сравниваются эффекты веществ (пример в табл. 4) на основе сопоставления статистических вероятностей (частот) появления актов, а достоверность полученных различий (контроль препарат) оценивается, например, на основе вычисления непараметрического T^A -критерия Вилкоксона. Затем (в необходимых случаях) составляются и анализируются карты потока поведенческих переходных диад за весь эксперимент в контроле и опыте с веществом. По этим схемам строится суждение о частотах изменения переходов, наиболее вероятных связях элементов поведения, путях развития поведения во времени, т. е. о программе поведения животного в целом (в данной экспериментальной ситуации). Для специальных серий опытов (когда ожидаются большие стационарные участки поведения) составлена добавочная программа обработки экспериментальных данных с применением теории марковских случайных процессов [Пошивалов В. П., Ходько С. Т., 1982].

Методы и приборы для оценки свободного поведения животных в группе. *Взаимодействие малых групп животных.* Способы количественного и качественного учета и оценки группового поведения нескольких животных до настоящего времени не разработаны и не систематизированы. Разработка таких способов важна для изучения как собственных психотропных эффектов веществ на моделях внутривидового поведения, так и изучения способов фармакологического контроля поведения группы, регуляции внутривидовых отношений (иерархических, территориальных и т. п.).

Мы предлагаем модель и способы оценки поведения групп мышей и крыс, состоящих из небольшого количества особей

¹ Совместно с доц. С. Т. Ходько.

Таблица 4

Пример оценки эффектов веществ по статистическим вероятностям появления элементов (этологический спектр аналога фузаровой кислоты — препарата ФД-008) *

Категории и элементы поведения	ФД-008 (100 мг/кг, 4 ч)	ФД-008 ** (100 мг/кг) — контроль (0,9% изотонический р-р, титр-80), 4 ч	Условное обозначение эффекта	ФД-008 *** (100 мг/кг), фенамин (3 мг/кг), 1,5 ч	ФД-008 ** (100 мг/кг), фенамин (3 мг/кг) — контроль, 1,5 ч	Условное обо- значение эффекта
Внутривидовое:						
агрессия:						
атаки	0,065	—0,241*	▼	0,020	—0,342*	▼
угроза	0,003	—0,038	▼	0,002	—0,002	▼
общительность:						
обнюхивание тела	0,062	+0,023*	▲	0,055	+0,036	△
обнюхивание носа	0,038	+0,020	△	0,005	+0,005	△
обнюхивание хвоста	0,015	+0,015	△	0,000	0,000	
груминг загривка	0,012	+0,012	△	0,000	—0,033	▼
груминг тела	4,017	+0,017	△	0,000	0,000	
обнюхивание гениталий	0,059	+0,002	△	0,017	—0,086	▼
защита:						
боковая стойка	0,000	0,000		0,000	0,000	
отступление	0,038	—0,019	▼	0,010	—0,023	△
амбивалентность:						
вибрация хвостом	0,018	—0,092*	▼	0,002	+0,016	△
циркуляция	0,000	—0,032	▼	0,005	+0,005	△
Индивидуальное:						
локомоция	0,106	+0,021	△	0,374	+0,177* с	▲
подъемы на задние лапы	0,082	+0,017	△	0,217	+0,170* с	▲
чистка, груминг	0,071	+0,025	△	0,047	+0,015	△
сидит	0,376	+0,267*	▲	0,204	+0,129	△

* (+) или (—) у цифр показывают направленность эффекта. Достоверность разностей вероятностей обозначена (*); ▲ — увеличение, ▼ — уменьшение показателя при $P < 0,05$ по T^A -критерию Вилкоксона. с — стереотипия; △, ▼ — недостоверное изменение показателей.

** В данной графе показана разность статистических вероятностей (из значений, полученных в опыте, вычитаются контрольные значения).

*** В опыте фенамин вводили на фоне ФД-008.

(4—5). Общий вид специально сконструированного для этого аппарата показан на рис. 35. Аппарат представляет собой замкнутую систему из пяти сообщающихся между собой камер. Камеры соединены проходами, ширина и высота которых рассчитана таким образом, чтобы в проходе в одну сторону могла пройти только одна мышь (для крыс был сделан аналогичный аппарат больших размеров). Такой прием позволяет пространственно разобщить животных и более четко и последовательно фиксировать поведение каждого



Рис. 35. Комму

из них. Камеры (см. рис. 35), в которую-либо из взаимно сообщающихся камер. Аппарат выполнен из оргстекла, что позволяет наблюдать за поведением животных от экспериментатора.

На светопрозрачно разработанный аппарат наложен 12 фотодиодов, позволяющих учитывать количество животных, находящихся в каждой камере. Детали аппарата описаны в работе В. П., 1977 г.

Основная структура помещения на территории, представляющая собой пространство, в котором находится объект исследования. Опыт начат с периферии, а затем постепенно расширяется.

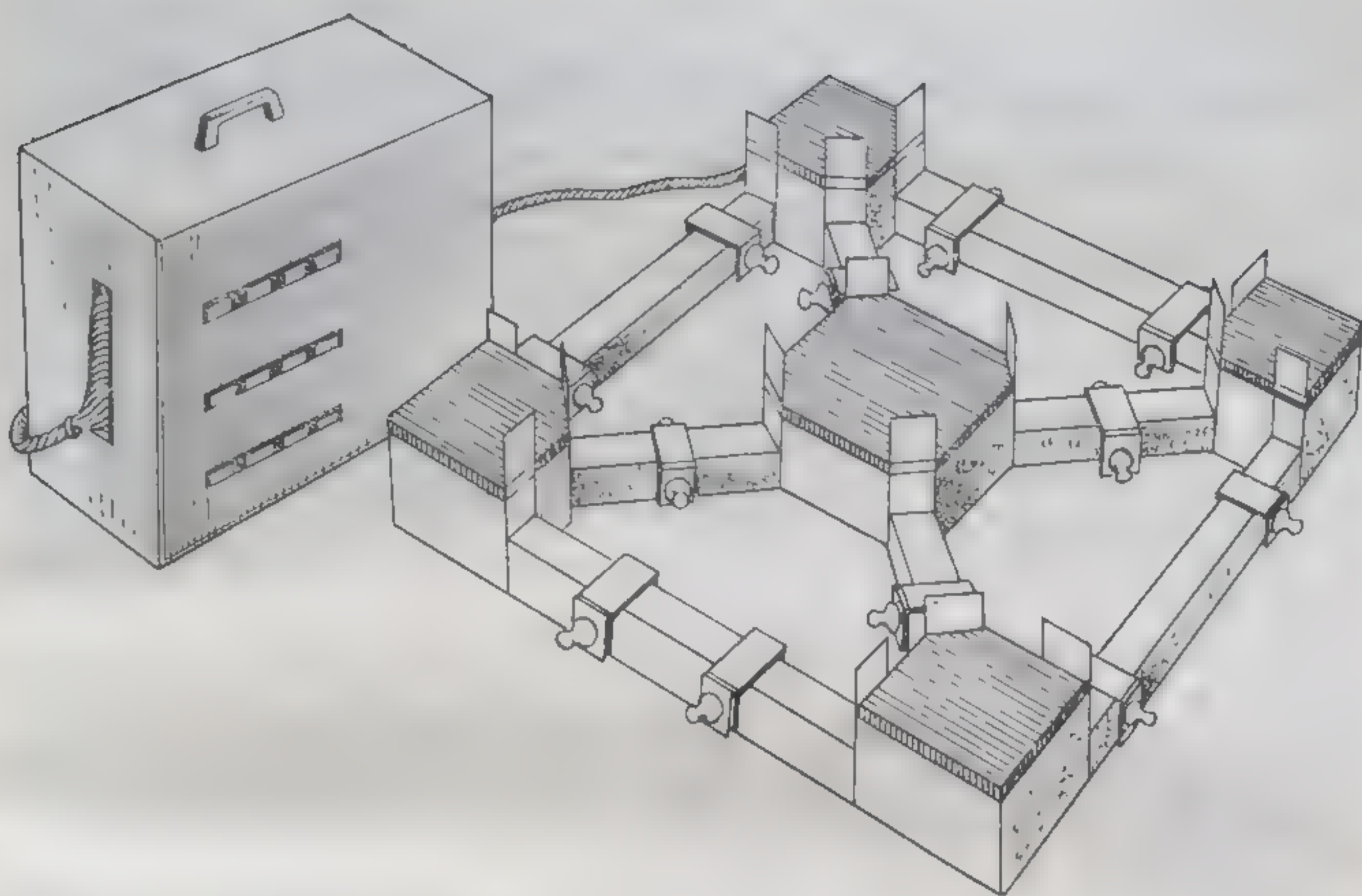


Рис. 35. Коммуникационный аппарат [Пошивалов В. П., 1977а].

из них. Камеры снабжены поднимающимися дверцами (см. рис. 35), в случае надобности можно изолировать какую-либо из взаимодействующих особей.

Аппарат выполнен из светопропускаемого (красного цвета) оргстекла, позволяющего, с одной стороны, изолировать животных от экспериментаторов, а с другой — свободно проводить наблюдения и фоторегистрацию поведения.

На светопропускаемой конструкции смонтирована специально разработанная «следящая система», которая представляет собой полупроводниковое устройство, имеющее в схеме 12 фотодиодов и 12 электромагнитных счетчиков, позволяющих учитывать как общее число перемещений по аппарату, так и число посещений каждой отдельной камеры и коридоров. Детали схемы были опубликованы ранее [Пошивалов В. П., 1977а, 1978а]. Электромагнитный счетчик срабатывает при пересечении животным узкого луча красного спектра.

Основная структура опытов состоит в том, что мыши при помещении на короткий период в небольшое замкнутое пространство способны устанавливать в сообществе доминантную иерархию [Poshivalov V., 1980; Crowcroft P., 1966; Mackintosh J., 1970], и эти отношения являются удобным объектом для фармакологического эксперимента.

Опыт начинается с того, что в каждую из 4 камер по периферии аппарата помещается по одной маркируемой мыши (индивидуальные качества каждой мыши могут предварительно тестироваться). В течение 10 мин мыши адаптируются к камерам. Затем в аппарате поднимаются все двер-

Таблица 5

Пример оценки поведения мышей в коммуникационном аппарате

Показатели	Время опыта, мин					
	1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
Число новых групп по 2 мыши (если животные в контакте)	25	21	18	24	32	23
Число новых групп по 3	9	12	6	8	6	6
Число новых групп по 4	1	2	2	3	1	0
Время образования агрегации *	—	—	—	—	—	—
Длительность существования групп по 4 мыши (с)	15	15	15	30	15	—
Число встречных проходов в коридорах	7	5	0	1	0	1
Доминирующая в проходах мышь (ее номер)	2	2	—	2	—	2
Латентный период возникновения первой драки (с)	120					
Общее число драк	18	10	12	8	0	13
Атаки с преследованием (+)	+	+	+			+
Направленность атак (кто и кого атакует, № мышей)	2-1 2-4 —	2-1 2-3 2-4	2-3 2-4 —	2-4 2-3 —	— — —	2-1 2-3 2-4
Абсолютный доминант в группе (№ мыши)	2	2	2	2	—	2
Тип доминирования			Деспотический			
Наиболее травмированная мышь среди подчиненных (№ мыши)	1	1				1
Общее число посещений камер и коридоров	1288	(суммарно входы и выходы)				
Камера, посещенная наибольшее количество раз (№)	5					
Посещение различных камер (в порядке убывания числа, №)	5, 2, 3, 4, 1					

* Агрегация — скучивание — все мыши ложатся рядом, чаще в углу одной из камер, образуя плотную пирамиду.

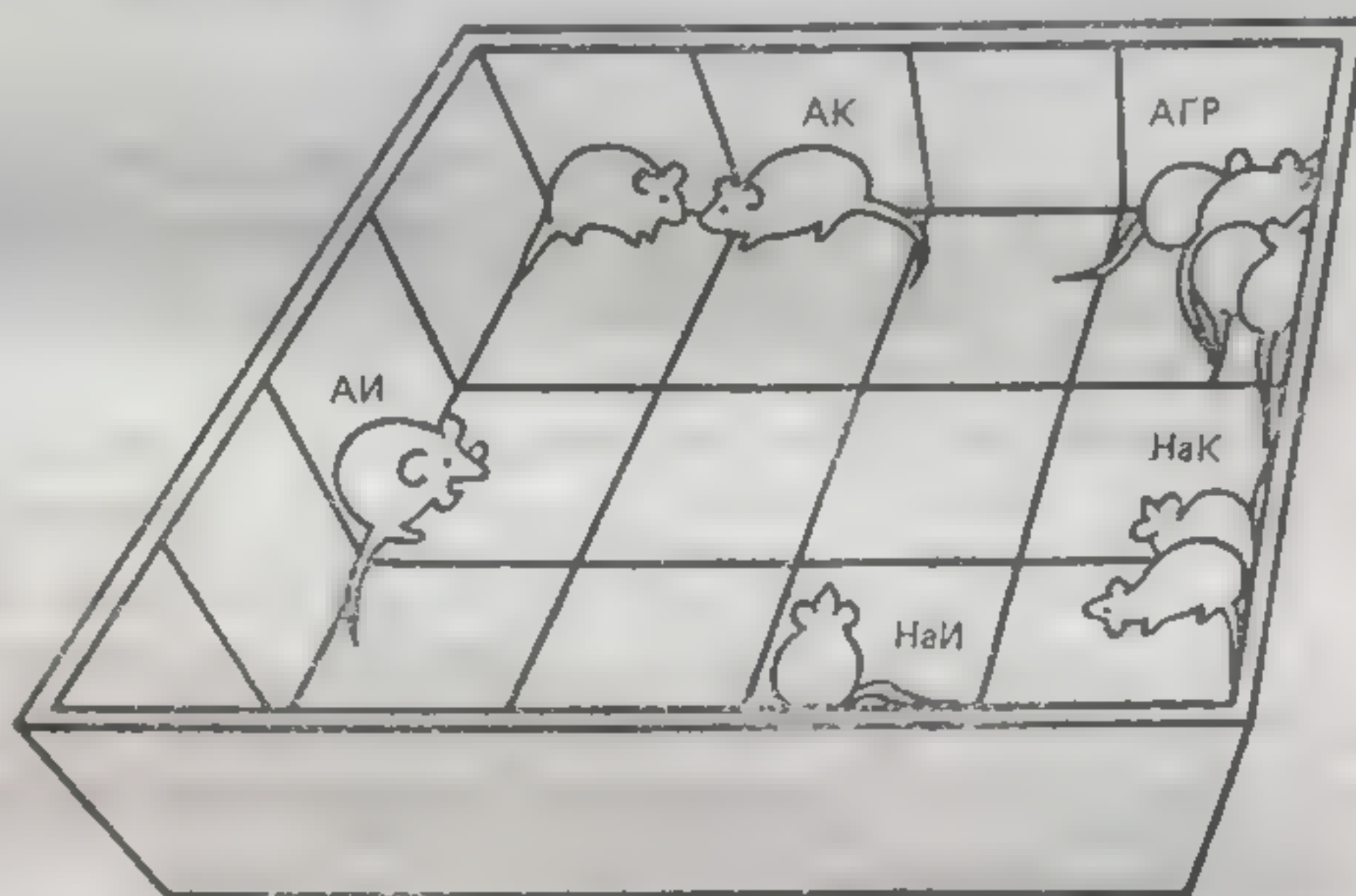
цы, и мыши могут свободно перемещаться по всей территории аппарата в течение 30–60 мин. В этот промежуток времени, помимо автоматической регистрации перемещений животных за каждый 5-минутный интервал, последовательно оценивается свободное взаимодействие мышей по показателям, представленным в табл. 5. Все показатели отражают различные формы внутривидового и индивидуального поведения. Эти показатели пригодны для оценки поведения групп как с конфликтным, так и с мирным поведением.

Особенно важным является не только учет формальных количественных показателей, но и смыслового контекста поведения — определения информативного значения отдельных показателей в различные фазы взаимодействия. Эти фазы взаимодействия были экспериментально определены: 1) исследованием территории; 2) конфликтного взаимодействия (установления доминантно-субординационных отношений); 3) поддержания доминантно-субординационных отношений, 4) образования полной агрегации. У мирных групп фазы 2 и 3 отсутствуют.

Следует подчеркнуть, что оценка результатов фармакологических опытов не должна быть «валовой», обобщенной.

Рис. 36. Установка «открытое поле».

АК — активные животные в контакте; АИ — активные в изоляции; НаИ — неактивные в изоляции; НаК — неактивные в контакте; АГР — агрегация (скупивание)



Препараты должны оцениваться с учетом того, какому именно животному введено вещество — доминанту, подчиненному, субдоминанту и т. п. Мерой эффекта психотропных средств на поведение будет сравнение представленных (см. табл. 5) показателей в контроле и после этих веществ, с определением достоверности результатов по непараметрическому критерию Вилкоксона.

Взаимодействие животных в большой группе. Количественные меры поведения в условиях взаимодействия сразу нескольких животных (больше 5: 10—20) должны быть более обобщенными, так как методически довольно сложно одновременно регистрировать тонкости взаимодействия большого количества животных. Модель таких взаимодействий должна быть наиболее простой.

Мы предлагаем использовать в качестве модели взаимодействие нескольких животных в установке «открытого поля» (рис. 36). Никогда не взаимодействовавшие друг с другом ранее мыши (извлекаются из разных клеток по одной) помещаются в центр «открытого поля» площадью 1200 см² при температуре $21 \pm 1^\circ\text{C}$, в одно и то же время суток. Каждая экспериментальная группа (по 12 мышей) наблюдается в течение 3600 с. Поведение каждой мыши оценива-

ется по двум обобщенным критериям: а) животное активно (А), т. е. находится в движении, и животное неактивно (НА), т. е. не совершает движений; б) животное находится в физическом контакте с другими (К) или не контактирует, находится в изоляции (И) от других (см. рис. 36).

Положение каждой мыши фиксируется (фотографируется) с 120-секундными интервалами, т. е. при длительности опыта 3600 с положение каждой мыши регистрируется 30 раз. Если в группах выявляется доминант и субдоминант, то их поведение регистрируется отдельно — подсчитывается общее количество атак. После опытов строятся графики, отражающие динамику поведения группы в обобщенных показателях «контактности» и «общей активности».

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВНУТРИВИДОВОГО И ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ НА МОДЕЛИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЖИВОТНЫХ

Использование изолированных животных для психофармакологических экспериментов становится все шире. Следящие проявления не только повышенной агрессивностью (а именно этот показатель обычно привлекает внимание), но и в виде более сложных изменений внутривидового, межвидового и индивидуального поведения.

Для детальной идентификации всех возможных изменений, происходящих у изолированных животных (мышей, крыс) в спонтанном индивидуальном поведении, внутривидовом, межвидовом, внутригрупповом поведении, обучении, общих изменений в реактивности, неврологическом статусе мы использовали ряд методических приемов и подходов: 1) для более полного представления о привнесенном изоляцией новом качестве изменений в поведении применялся индивидуально-типологический подход (животные специально отбирались, маркировались для опытов и группировались по свойствам), так как именно индивидуальные особенности могут играть определяющую роль в интенсивности и качестве возникающих после изоляции изменений; 2) применялся комплексный этологический метод анализа внутривидового и межвидового поведения для получения целостного представления об изменении всего набора различных категорий поведения (агрессия, защита, общительность, половое и др.); 3) использовались специальные тесты определенной направленности для комплексной характеристики индивидуального поведения (открытое поле с отверстиями, специальные тесты в открытом поле, лабиринт Лешли, тесты избегания и др.); 4) оценивались общая реактивность животных, их неврологический и соматический статус.

Изучение индивидуального поведения мышей после длительной изоляции (последние годы (1960-1970 гг.) 2500 мышей), показатели реакции на условно-рефлекторные раздражители, индивидуальные особенности поведения в отношении своего вида и в отношении с этими реакциями, разделенные на тревожные (такие как исследование одиночных клеток, исследование характера поведения — чем тестирование этих характеристик — чем от сгруппированных для решения основной задачи.

Таблица 6

Классификация изолированных животных по внутривидовым поведенческим реакциям на партнера

Группы мышей	Тип реагирования на партнера	Описательная характеристика поведения
1-я	Агрессивные (13—50 % от всех изолированных мышей)	А. Высокоагрессивные: латентный период первой атаки минимален. Атаки мощные. Предварительное исследование партнера отсутствует. Атаки продолжаются весь период контакта Б. Агрессивные: угрозы, обнюхивание гениталий партнера, вибрация хвостом, единичные атаки, которые провоцируются действиями или просто перемещениями партнера
2-я	Неагрессивные (30—50 % от всех изолированных мышей)	А. Нейтральные: атаки отсутствуют, активное избегание партнера тоже. Преобладают различные формы общительности. В ответ на внешние тактильные воздействия возможны реакции по агрессивному или тревожно-пассивному типу. Нейтральные составляют 10—20 % Б. Тревожные: очень пугливы, в ответ на приближение партнера замирают, убегают, принимают защитные позы. Возможны реакции с активной или пассивной формой избегания партнера. Тревожные составляют 20—30 % от всех изолированных мышей

Изучение индивидуального и внутривидового поведения мышей после длительной изоляции. Опыты, проведенные нами за последние годы (всего в опытах было использовано более 2500 мышей), показали, что вся исходная популяция животных реагирует на условия изоляции неоднородно. Эта неоднородность конкретно проявляется в специфических эмоционально-мотивационных реакциях по отношению к особям своего вида и в ответ на внешние тест-стимулы. В соответствии с этими реакциями все животные могут быть классифицированы, разделены на группы: агрессивные, нейтральные и тревожные (табл. 6). Такое деление животных произведено после их длительной (от 6 до 12 нед) изоляции в одиночных клетках. Основной вопрос, который ставился в начале исследования, — как влияет изоляция на поведенческие характеристики каждого отдельного животного (при тестировании этих характеристик до и после изоляции) и одновременно — чем отличаются изолированные животные от сгруппированных сородичей.

Для решения этих вопросов каждому животному в специальной серии опытов предъявлялся набор тестов:

1. Открытое поле с отверстиями. Регистрировали время выхода из затемненной камеры в открытое поле. В открытом поле при общем времени наблюдений 5 мин отмечали: горизонтальную двигательную активность — по числу пересечений квадратов поля; вертикальную активность — по числу вставаний на задние лапы; исследовательскую активность — по числу заглядывания в отверстия; груминг — по числу актов. При действии звукового стимула (звонок) определяли изменение исследовательской активности в открытом поле — по числу заглядываний в отверстия во время звонка. Реакцию на незнакомый неодушевленный объект — муляж лягушки — оценивали по времени подхода к муляжу и поведенческим особенностям реакции.

2. Способность к усвоению пространственной задачи (поведение в лабиринте Лешли). Регистрировали число заходов в тупики лабиринта (число ошибок) и время прохода лабиринта в семи экспозициях в лабиринте. Подкреплением при обучении в лабиринте являлась мотивация избегания ярко освещенного пространства с возможностью возвращения именно в свою, обжитую клетку [Пошивалов В. П., 19786].

3. Тест двукратного избегания болевого раздражения в двухкамерной установке со светлым и темным отделениями. Отмечали латентный период первого и второго захода мыши в темное отделение; после первого захода мышь получала удар электрическим током. Наблюдала поведенческие особенности реагирования мышей на ситуацию.

4. После проведения тестов мышей помещали по одной в отдельные клетки размером $10 \times 8 \times 5$ см. В течение 6 нед изоляции 1 раз в неделю оценивали (5 мин тест) поведение изолянта при взаимодействии с партнером из группы. Внутривидовое и индивидуальное поведение мышей оценивалось этологическим методом.

В сериях опытов на мышах-самцах показано, что часть мышей до изоляции обладает спонтанной агрессивностью и во время изоляции эта агрессия усиливается: прогрессивно увеличивается число атак на партнера, сокращается латентный период первой атаки, подчинение «чужака» не тормозит атак изолянта. У других мышей агрессия возникает только после определенного срока изоляции, но как те, так и другие мыши достигают высокого уровня агрессивности к животным, как правило, индивидуален. Тестирование мышей на протяжении достаточно большого срока изоляции показывает волнообразный уровень колебаний агрессивного поведения (на отдельных участках кривые имеют вид устойчивого «плато»). При возрастании агрессивного поведения у изолянтов происходит понижение показателей внутривидовой общительности.

Изменения характера

Открытое поле: ЛП

меры в поле (с)

Число пересечений

Груминг

Число исслед. заходов

То же во время звонка

Муляж лягушки: ЛП

муляжу (с)

Тест избегания: ЛП

хода в темный отс.

захода в темный отс.

Л. С. ритм Лешли: число

7 проб

Число ошибок в 5 мин

первое исключение)

* (1) - и 2-й эксперимент

изоляция: ЛП - 2-й эксперимент

в таблице, латентный

поле после изоляции

ми, полученными до

сивных и неагрессивных

общие неспецифические

Однако по спонтанной

существенно различия

сивных животных (см.

до изоляции поля у

площади поля у

хаотический характер

животных.

Другая часть мышей-изолянтов на протяжении длительного срока изоляции не показывает агрессивного поведения. Мыши, демонстрировавшие сходные типы поведенческого реагирования на партнера (агрессивные и неагрессивные), рассматривались как представители одной группы. Представители каждой группы испытывались по приведенным в табл. 7 тестам. Как свидетельствуют данные, представленные

Таблица 7

Изменения характеристик поведения мышей в различных тестах до и после 6-недельной изоляции *

Тесты		Агрессивные изолянты, $M \pm m$	Неагрессивные изолянты, $M \pm m$
Открытое поле: ЛП выхода из камеры в поле (с)	а	$57,0 \pm 8,3$	$49,4 \pm 12,8$
	б	$114,4 \pm 42,4^{\circ}$	$116,2 \pm 29,9^{\circ}$
Число пересечений квадратов	а	$79,0 \pm 13,0$	$90,2 \pm 4,9$
	б	$101,0 \pm 24,0^{\circ}$	$48,0 \pm 8,7^{\circ}$
Грумминг	а	$3,2 \pm 1,6$	$2,6 \pm 0,5$
	б	$11,8 \pm 3,8^{\circ}$	$13,4 \pm 2,7^{\circ}$
Число исследованных отверстий	а	$11,8 \pm 1,5$	$15,8 \pm 2,5^{\circ}$
	б	$7,2 \pm 1,9^{\circ}$	$4,4 \pm 1,1^{\circ}$
То же во время звонка	а	$6,2 \pm 0,6$	$4,8 \pm 1,4$
	б	$2,2 \pm 0,7^{\circ}$	$1,8 \pm 0,4$
Муляж лягушки: ЛП подхода к муляжу (с)	а	$31,2 \pm 18,6$	$77,0 \pm 29,6$
	б	$22,0 \pm 3,8$	$9,8 \pm 2,2^{\circ}$
Тест избегания: ЛП первого захода в темный отсек, ЛП второго захода в темный отсек (с)	а	$20,0 \pm 3,6$	$16,8 \pm 4,9$
	б	$7,2 \pm 3,3^{\circ}$	$160,4 \pm 115,0^{\circ}$
	а	$178,0 \pm 59,0$	$167,0 \pm 80,6$
	б	Захода нет	Захода нет
Лабиринт Лешли: число ошибок в 7 пробах	а	$16,5 \pm 1,6$	$19,2 \pm 2,5$
	б	$32,2 \pm 5,4^{\circ}$	$30,5 \pm 7,8^{\circ}$
Число ошибок в 5 пробах (две первые исключены)	а	$6,7 \pm 0,9$	$11,5 \pm 3,8$
	б	$15,7 \pm 2,9^{\circ}$	$12,0 \pm 3,9$

* (°) — изменения достоверны, $p < 0,05$; а — до изоляции, б — после изоляции; ЛП — латентный период; вх — вибрация хвостом.

в таблице, латентный период выхода из камеры в открытое поле после изоляции увеличивается (по сравнению с данными, полученными до изоляции) у всех групп мышей — агрессивных и неагрессивных. Этот показатель, видимо, отражает общие неспецифические свойства различных групп изолянтов.

Однако по спонтанной двигательной активности изолянты существенно различаются: двигательная активность агрессивных животных выше, чем у неагрессивных, и выше, чем до изоляции (см. табл. 7). Распределение активности по площади поля у агрессивных мышей носит неупорядоченно-хаотический характер. Груминг увеличивается у обеих групп животных. Снижение спонтанной исследовательской актив-

ности после изоляции также наблюдается у обеих групп мышей (см. табл. 7).

Общая реактивность мышей, оцененная по изменению активности в ответ на внешний звуковой стимул (звонок), высока у всех животных (снижение исследования отверстий).

Латентный период первого подхода к незнакомому объекту короче у неагрессивных мышей, у агрессивных же меняется недостоверно. Однако следует отметить, что агрессивные изолянты в большинстве случаев в присутствии нового незнакомого объекта (чучело лягушки) показывали дистантную амбивалентную реакцию — вибрацию хвостом (см. табл. 7).

В тесте двукратного избегания латентный период первого захода в темное помещение, в котором до изоляции животные получали ток, короче у агрессивных животных, у неагрессивных этот период больше — многие мыши совсем не заходят в темный отсек в течение 6 мин. Латентный период второго захода в отделение, где мыши только что получили болевое раздражение, одинаково большой у обеих групп животных. У агрессивных животных после выхода из этого отсека (после удара током) возникала вибрация хвостом.

В лабиринте Лешли у всех животных после изоляции число заходов в тупики (число ошибок) и время пробега лабиринта увеличивается (см. табл. 7). Учитывая, что суммарные показатели (общее время пробега и общее число ошибок) отражают также и эмоциональную реактивность в первых пробах (в новой ситуации), и способность к усвоению образца пути в последующих, рационально исключить первые пробы (эмоциональные) для выявления способности к запечатлению образца пути. После такой обработки (см. табл. 7) видно, что число ошибок у агрессивных животных больше, чем у неагрессивных.

Общая реактивность, оцененная по различным показателям, после изоляции выше, причем наибольшие отличия дают тесты: прикосновения к загривку, болевого воздействия, прикосновения к вибриссам, тактильного прикосновения к боковой поверхности тела. У агрессивных животных любое тактильное воздействие в присутствии партнера приводит к направленной атаке на партнера, а у неагрессивных животных чаще возникают защитные реакции.

В других сериях опытов нами изучались различия между изолированными (агрессивными и тревожными) и сгруппированными мышами. Животные тестировались по классической методике открытого поля (с высокой освещенностью поля). Основные показатели тестирования и результаты отражены в табл. 8. Видно, что агрессивных изолянтов отличает высокая двигательная активность, а тревожных (относительно сгруппированных) — низкая. У обеих групп

Агрессивные
Тревожные
Сгруппированные

эмоциональная реакция
оцененная по уровню
внимания.

Приведенные данные
групп (агрессивных и
выражаются изменен
(неспецифические), в
характерные только
ческие.

Общими для обеих
полученных результатов
реактивности к различным
болевым, акустическим
реактивности (усиление
повышенная эмоциональ
обучения в лабиринте
пространства с меньшим
латентного периода
поле; 4) увеличение у
ности в новой для ж
актов груминга, чистки
что эти данные могут
результатами, получен
киной) на изолирован

После изоляции с
мышей проявляются с
мотивационных измене
полярных формах —
вотные обладают бо
быть оценена по выс
том поле). Сходны
J. Goldsmith и соавт.
сивных изолянтов, у них
более светлые, у них
ты исследовательско
этой группы более

Таблица 8

Основные характеристики поведения изолированных мышей в сравнении со сгруппированными в открытом поле

Группы мышей	Число исследованных отверстий, $M \pm m$	Число пересечений квадратов, $M \pm m$	Число подъемов на задние лапы, $M \pm m$	Число болюсов в поле, $M \pm m$
Агрессивные изолянты	$21,0 \pm 5,9$	$59,0 \pm 11,8$	$21,2 \pm 4,1$	$4,4 \pm 1,1$
Тревожные изолянты	$20,0 \pm 4,0$	$39,0 \pm 14,8$	$4,4 \pm 3,3$	$5,5 \pm 1,1$
Сгруппированные	$47,0 \pm 5,2$	$46,0 \pm 7,8$	$18,5 \pm 3,0$	$1,3 \pm 1,1$

эмоциональная реактивность на новую ситуацию (поле), оцененная по уровню дефекации, выше, чем у сгруппированных.

Приведенные данные показывают, что у мышей обеих групп (агрессивных и неагрессивных) последствия изоляции выражаются изменениями поведения двух типов: общие (неспецифические), возникающие у обеих групп мышей, и характерные только для определенной группы, — специфические.

Общими для обеих групп изменениями, как следует из полученных результатов, являются: 1) увеличение общей реактивности к различным внешним стимулам — тактильным, болевым, акустическим; 2) увеличение «эмоциональной» реактивности (усиление дефекации в открытом поле), повышенная эмоциональная реактивность в первых пробах обучения в лабиринте Лешли; 3) усиление предпочтения пространства с меньшей освещенностью, а именно увеличение латентного периода выхода из темной клетки в открытое поле; 4) увеличение удельного веса смещенных форм активности в новой для животных ситуации — увеличение числа актов груминга, чистки в открытом поле. Следует отметить, что эти данные могут быть также поддержаны сходными результатами, полученными в опытах (совместно с Н. А. Паткиной) на изолированных крысах.

После изоляции специфические изменения у отдельных мышей проявляются прежде всего в ярких эмоционально-мотивационных изменениях, которые проявляются в двух полярных формах — агрессии и тревоги. Агрессивные животные обладают большей возбудимостью (которая может быть оценена по высокой двигательной активности в открытом поле). Сходные данные были получены также J. Goldsmith и соавт. (1978). Двигательная активность агрессивных изолянтов носит хаотический характер, животные более суебливы, у них снижены целенаправленные компоненты исследовательского поведения в открытом поле. Мыши этой группы более остро реагируют на незнакомые объекты,

медленнее привыкают к повторяющимся воздействиям; у них легко возникают амбивалентные (двойственные) состояния в необычных ситуациях. Эта группа мышей медленнее усваивает пространственную задачу в лабиринте. Худшие показатели в обучении отмечались у агрессивных изолянтов и в других тестах [Essman W., 1971a; Valzelli L., 1973].

Следует, однако, отметить, что усвоение простой задачи избегания болевого раздражения (мощный, биологически важный стимул) у агрессивных мышей не нарушается.

Тревожные изолянты (в отличие от агрессивных) характеризуются сниженной двигательной активностью в открытом поле, более выраженной эмоциональной реактивностью (по уровню дефекации в открытом поле), общим подавлением реакций приближения к одушевленным, движущимся объектам (партнеру).

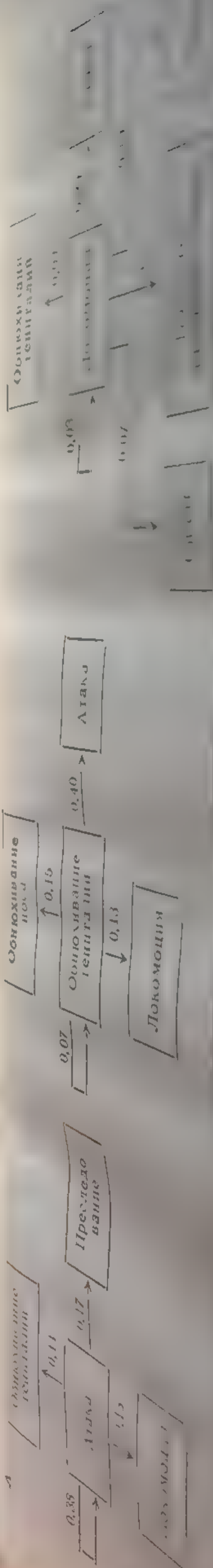
Таким образом, проведенные эксперименты показали, что у изолированных мышей имеются существенные отклонения в различных формах индивидуального поведения, которые выявляются как при сравнении поведения мышей до и после изоляции, так и при сопоставлении поведения изолянтов со сгруппированными животными.

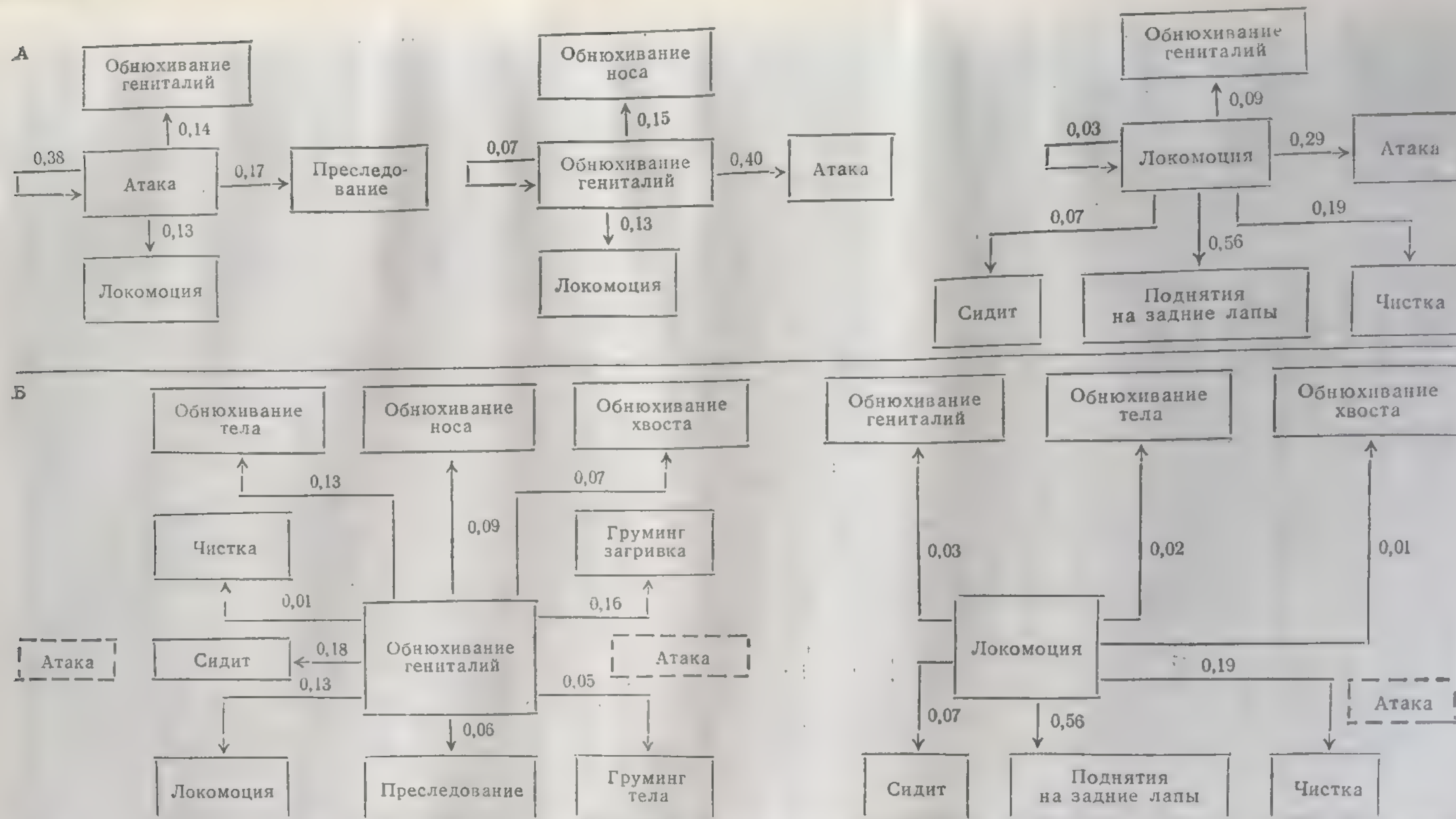
Этологический и статистический анализ внутривидового поведения изолированных мышей. Одной из задач, которые мы ставили в экспериментах, было выявление возможных ненормальных форм или программ (систем построения актов) внутривидового поведения у изолированных мышей. Этологический анализ поведения изолированных и сгруппированных мышей проводился с помощью представленных выше атласа и автоматизированной системы обработки данных «Этограф-ЭВМ».

Были проведены две серии опытов: первая — взаимодействие 20 пар самцов, не знакомых друг другу (все ранее содержались в группах), и вторая — взаимодействие 20 высокоагрессивных, изолированных в одиночных клетках мышей с «чужаками», содержащимися в группе.

При анализе поведения по частоте актов было выявлено, что наиболее вероятными событиями при взаимодействии самцов, ранее находившихся в различных группах, являются исследование территории и внутривидовая общительность (обнюхивание носа, тела, грудин). Агрессивные и защитные реакции не являются обязательными и высоковероятными в инициальных фазах общения [Poshivalov V., 1981].

Анализ поведения мыши-изолянта с «чужаком» показал, что наиболее вероятными по частотам появления являются три формы поведения изолянтов: атака партнера, половое исследование и перемещения по клетке. Существенно, что полноценной и длительной «фазы распознавания» противника не имеется. Варьируют лишь отдельные виды индивидуаль-





С х е м а 2. Широта спектров диадных переходов из наиболее вероятных состояний у изолянтов (А) и сгруппированных (Б) мышей. Цифры над стрелками — статистические вероятности переходов из одного состояния в другое. Пунктиром (часть Б) обозначены низковероятные события.

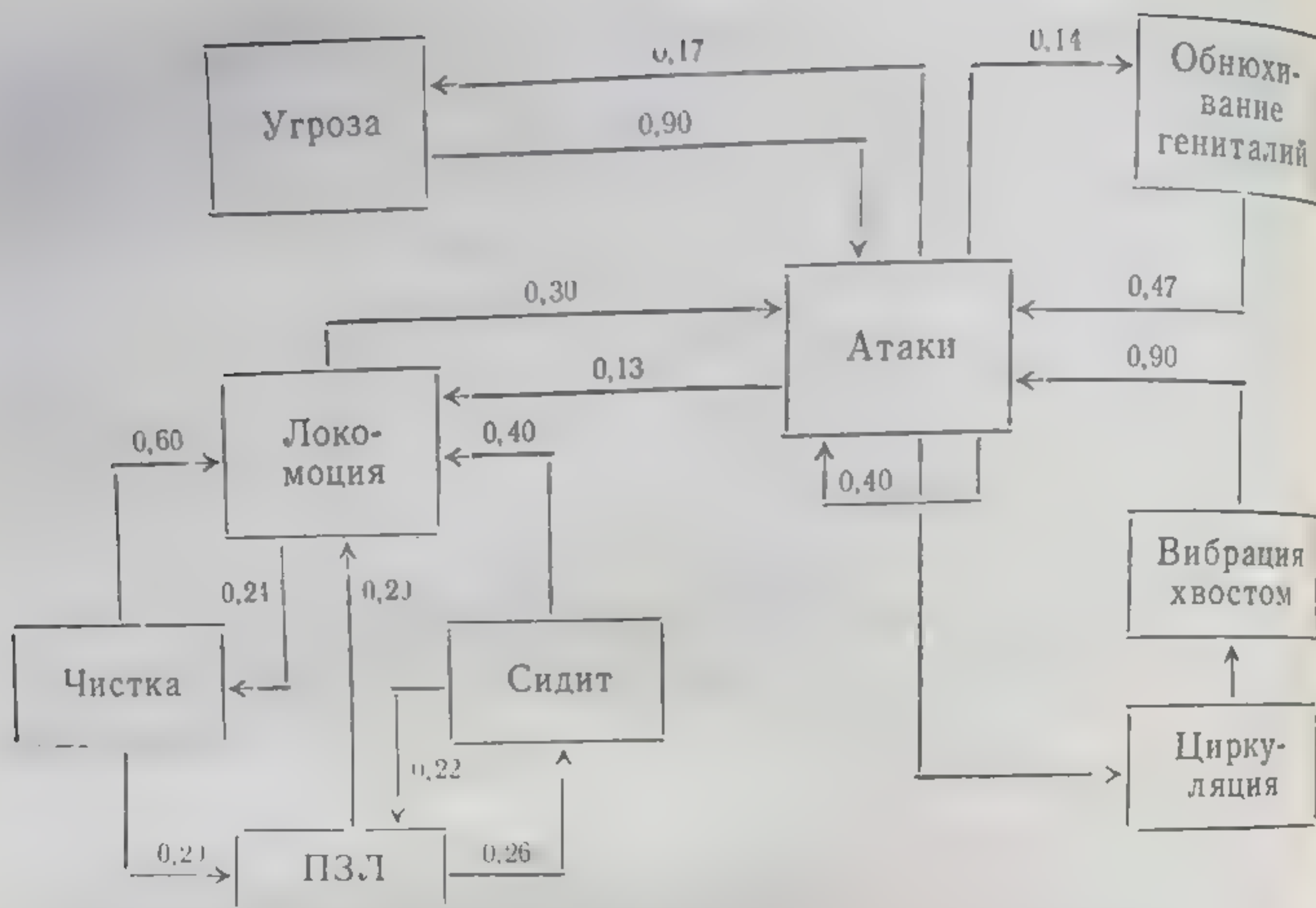


Схема 3. Структурная схема взаимных переходов поведенческих актов у изолированных мышей.

Цифры над стрелками — статистические вероятности переходов из одного состояния в другое (вероятности не указаны в случаях, когда они низки). ПЗЛ — поднятия на задние лапы

ной активности. Многие формы внутривидового поведения выпадают или резко сокращаются во времени [Poshivalov V., 1981].

Все возможные поведенческие акты и позы были проанализированы в отношении возможных двойных (диадных) переходов. Этот анализ выполнялся на ЭВМ ЕС-1022 и был представлен для всех двойных последовательностей актов и поз, возникавших при взаимодействии двух животных. Из схемы виден сравнительный анализ широты спектра диадных переходов из трех наиболее вероятных состояний у изолированных (схема 2, А) и сгруппированных (схема 2, Б). У изолянтов спектр переходов резко сужен (только в три других возможных состояния) и наиболее вероятным является переход от полового исследования к атаке и от перемещения по клетке к атаке. У сгруппированных мышей спектр переходов в другие состояния более разнообразен, и наиболее вероятны переходы от полового исследования и локомоции к другим различным формам неагрессивного взаимодействия (см. схему 2, Б).

Сравнительный анализ текущей последовательности актов и их взаимных переходов показывает резкое изменение у изолированных мышей структурного построения актов и их взаимозависимости. В частности, изменения в поведении изолянтов (схема 3) проявляются в том, что взаимодействия

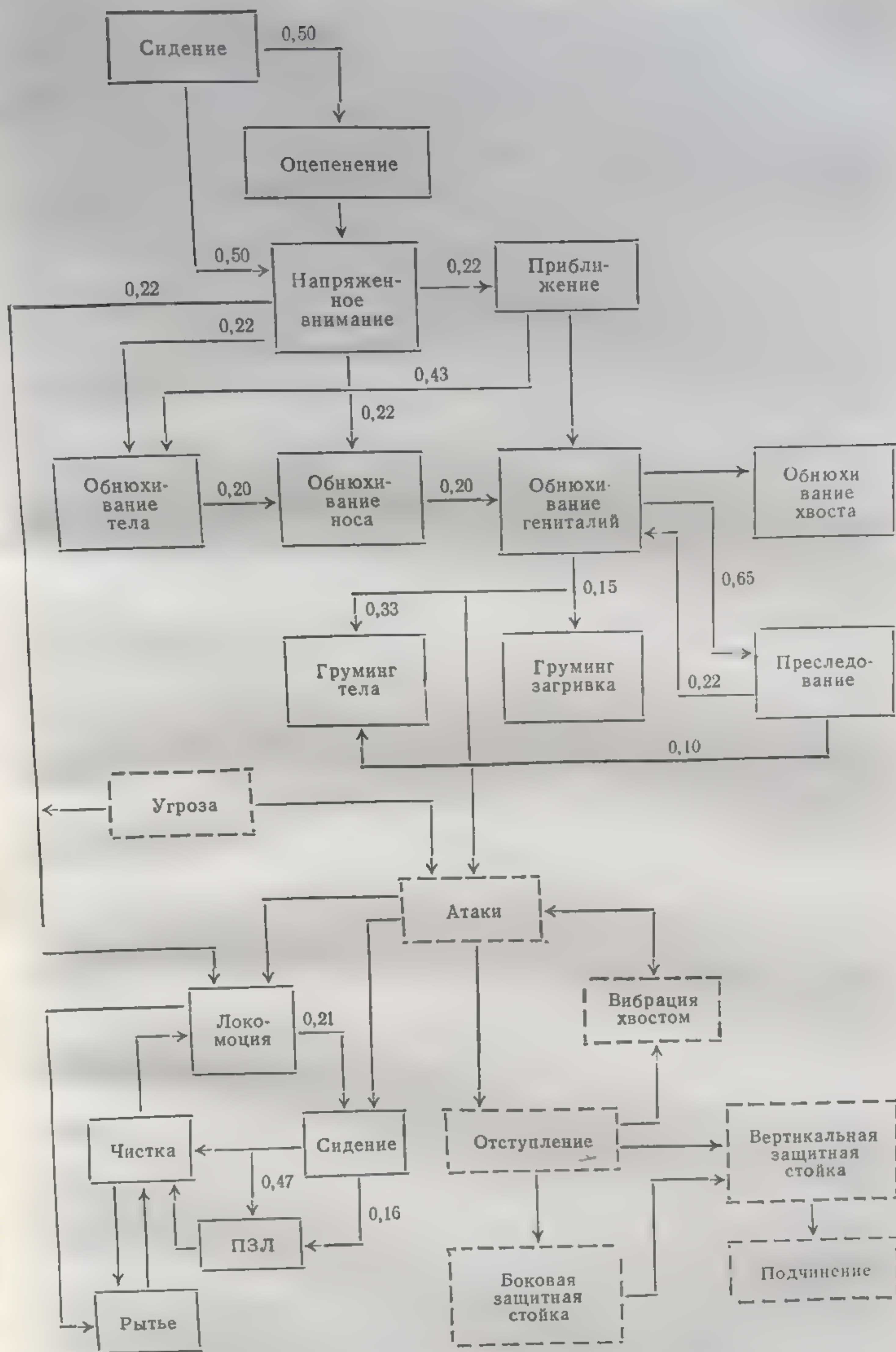


Схема 4. Структурная схема взаимных переходов поведенческих актов у сгруппированных мышей.

Обозначения, как на схеме 3. Пунктиром обозначены низковероятные события.

чаще начинаются с атаки, а у сгруппированных мышей (схема 4) всегда атаке предшествует фаза взаимного исследования. Если у сгруппированных мышей частоты взаимных переходов симметричны, то у изолянтов наблюдается асимметрия взаимных переходов со смещением частот переходов в сторону агрессии, что отражает гиперинтенсификацию программы агрессивного поведения у этих животных.

Наблюдается прямая зависимость между частотами появления и длительностью различных поведенческих актов у изолянтов, причем анализ поведения по длительности актов тоже показывает асимметрию в поведении — к 5-й неделе изоляции агрессивные акты по кумулятивной длительности имеют наибольший удельный вес по сравнению с другими формами внутривидового общения. Сходная динамика изменений общительности наблюдается у тревожных изолянтов.

В процессе изоляции поведение животных становится менее лабильным — агрессия не корректируется защитным поведением партнера, животные теряют общительность. Стратегия их поведения приобретает консервативный характер.

Представленный анализ поведения сгруппированных и изолированных мышей по частоте, последовательности и длительности различных актов и поз позволил выделить наиболее значимые переходы от одного акта к другому, определить наиболее вероятные события и исключить маловероятные и незначимые. Это также означает, что можно выделить и соответствующие актам и позам мотивационные категории, которые соответственно распределяются по значимости.

Следует подчеркнуть, что изменения в поведении изолированных мышей состоят не столько в искажении выражения отдельных специализированных стимульно-триггерных форм поведения, сколько в изменении их соотношения, взаимосвязи, последовательности и направленности. В изоляции возникает гиперинтенсификация программы агрессивного поведения (в ущерб другим видам внутривидовой общительности, в ущерб адекватным реакциям на изменение внешней ситуации).

На наш взгляд, длительная изоляция реально представляет для животных комплексный патогенный фактор, включающий не только внутривидовую депривацию, но и частично сенсорную, определенную степень гиподинамии, стресс агонистического взаимодействия (драки), процесс закрепления стереотипа поведения в результате повторных тестирований. Этот комплексный фактор способен оказывать глубокое влияние на различные формы внутривидового поведения (агрессию, защиту, половое и т. п.). Данные о фиксированной стереотипной природе агрессии изолянтов могут быть подтверждены результатами, полученными К. Lagerspetz, S. Haut-ojarvi (1967). Эти авторы показали, что первичное возникно-

вление агрессивного или полового стереотипа поведения может зависеть у изолянтов от типа инициальных и последующих взаимодействий с самцами или самками. Если изолянт имел первичный опыт взаимодействия только с самкой, то через некоторое время при последующем взаимодействии с самцом тот же самый половой стереотип поведения демонстрировался по отношению к неадекватному объекту (т. е. изолянты показывали «гомосексуальное» поведение). Изолянты, имевшие предварительный опыт агрессивного взаимодействия с самцом, атаковали самок, когда помещались вместе с ними. Эти данные показывают, что поведение изолянтов носит персервативный характер — животные не могут быстро изменить программу своего поведения адекватно ситуации взаимодействия. Кроме того, обычная видотипичная информация не вызывает у изолянтов реализации поведенческой программы нормальной интенсивности — изолянты показывают высокие уровни агрессивного (или тревожного) поведения, что тоже может трактоваться как ненормальное явление.

Обобщая полученные в изложенных выше экспериментах результаты, следует подчеркнуть, что искажение внутривидового поведения изолянтов состоит не столько в выражении отдельных актов поведения (сгруппированные и изолированные мыши совершают действия одинаково), сколько в изменении их частоты, взаимосвязи и последовательности. Поведение мышей приобретает ненормальную однобокость — агрессия (или тревога) усиливается, а внутривидовая общительность снижается. Это состояние может удерживаться достаточно длительное время, поэтому его условно характеризуют как «устойчивое патологическое состояние».

Этологический анализ межвидового поведения изолянтов. Известно, что между мышами и крысами имеется односторонний межвидовой антагонизм — в обычных ситуациях крысы убивают мышей [Морел К, 1968, 1976, 1976a]. Мыши, как правило, избегают крыс или ведут себя по отношению к ним индифферентно.

Однако длительная изоляция мышей (до 40 нед) закрепляет агрессивный стереотип поведения до такой степени, что оно не поддается контролю не только тормозных внутривидовых, но также и межвидовых факторов. Изолянты демонстрируют нетипичное поведение в ситуации взаимодействия с крысой — спонтанно атакуют крыс, возникает своеобразная инверсия межвидовых отношений. Эти опыты проводили на мышах-самцах, которые содержались в изоляции 38—40 нед. Парное взаимодействие мышей с интактными пассивными крысами или с мурцидными крысами, агрессия которых была подавлена (диазепам 3 мг/кг), изучали по стандартной этологической методике. В этих экспериментах было выявлено, что изолянты атакуют как пассивных интактных

крыс, так и мурицидных. В отличие от изолированных сгруппированные мыши (как CC57W, так и CC57BL) не атаковали крыс спонтанно, а демонстрировали тревожное или нейтральное поведение. С точки зрения поведенческой адаптации к условиям внешней среды и ситуации взаимодействия, атака изолированной мышью крысы выглядит ненормально, неадекватно ситуации. Следует отметить, что в некоторых случаях агрессия изолянтов по отношению к крысе является более интенсивной и жестокой, чем по отношению к сородичам, т. е. сама реализация агрессивной реакции является сверхоптимальной [Poshivalov V., 1981].

Атака изолянтами крыс может быть интерпретирована как их неспособность адаптировать обычную программу поведения к новым условиям, которые требуют его радикально изменить (мурицидная крыса — новый незнакомый объект, движущийся, большой массы, т. е. объект, требующий избегания), как потерю лабильности поведения. Эта неспособность может быть обозначена как «фиксация» — персистенция образцов поведения. У нормальных мышей реакции на внешние стимулы (даже ключевые: визуальные, запаховые и т. п.) в большой степени регулируются индивидуальным опытом; поведение сгруппированных мышей, как правило, достаточно лабильно (ни одна из сгруппированных мышей не атаковала крыс).

Этологический анализ группового поведения изолянтов. Высокий уровень агрессии у изолянтов формально подобен агрессии доминантов в малых группах мышей. Однако, исходя из вышеизложенного, сам по себе уровень агрессии не может служить надежным критерием ненормальности поведения. Агрессия должна рассматриваться в связи с другими видами поведения и контекстом взаимодействия животных в группе, их взаимной адаптации.

С целью выяснения адаптивных возможностей агрессивных изолянтов в группе сородичей (с установившейся иерархией) была поставлена специальная серия опытов с введением изолянта в такую группу. Тестировались способности агрессивных изолянтов к созданию устойчивой иерархии при помещении их на ограниченную территорию (в сравнении со специально отобранными самцами-доминантами из клеток по 10 мышей).

Была проведена специальная серия опытов на 24 самцах-изолянтах и 24 самцах-доминантах из клеток по 10 мышей. Для опытов отбирались высокоагрессивные изолянты (после 6 нед изоляции) и высокоагрессивные доминанты, которые по уровню агрессивного поведения выглядели эквипотенциальными друг другу. Из этих животных формировались группы по 4 мыши (только из изолянтов и только из доминантов), и эти животные помещались в коммуникационный аппарат,

в котором их поведение оценивается по общему поведению гелям

При помещении в аппарат только доминантов из их группы выделялся «абсолютный» доминант; быстро формировалась иерархия деспотического типа, когда только доминант атаковал остальных, а другие подчинялись. Характерно, что по возвращении в свои клетки атакованные в аппарате доминанты сразу же нападали на «своих» подчиненных (своеобразное явление «отдачи»). Поведение доминантов выглядело достаточно лабильно — они атаковали в одних ситуациях (своя группа) и подчинялись в других (более сильный физически партнер на новой территории).

В группах, сформированных из высокоагрессивных изолянтов, длительное время не возникало устойчивой иерархии. Эти группы характеризовались следующими особенностями: фаза исследования аппарата сокращена (по сравнению с доминантами), латентный период первой атаки короче, общее число драк больше, постоянно возникают ответные атаки и групповые драки, когда 3 или 4 мыши дерутся в одном «клубке», тенденция к агрегации отсутствует, доминант не выявляется четко, в промежутках между драками мыши не собираются в группы, а предпочитают находиться по одной в камерах аппарата.

Эти результаты свидетельствуют о том, что изолированные мыши менее способны к адаптации в группе; не могут корректировать свое поведение в связи с поведением других животных, поэтому не способны к формированию устойчивой иерархии в те же сроки, что и сгруппированные; их поведение мало лабильно.

Исследователи, изучавшие изменения в поведении и нейрохимии мозга у изолированных и сгруппированных мышей, предположили, что индивидуальное содержание животных является своеобразной формой стресса для них [Essman W., Frisone J., 1966; Welch B., Welch A., 1969]. U. Banerjee (1972) в эксперименте установил, что изоляция ускоряет дегенеративные процессы, имеющие место в норме. L. Valzelli (1973, 1973a, 1973b) в серии публикаций развивает положение о том, что фактор изоляции является стрессовым. Правда, имеются и противоположные точки зрения [P. Brain, 1975]. A. Matte, R. Seifert (1978), оценивая эффекты изоляции по показателю активности креатин-киназы в крови, также пришли к выводу, что эти условия являются стрессовыми.

Представленные нами методы описания внутривидового поведения, способы регистрации элементов поведения и их математической обработки в приложении к моделям длительной изоляции животных и свободному групповому взаимодействию позволяют объективно характеризовать различные стороны внутривидового поведения, выявлять и модели-

ровать ненормальные формы поведения. Возможности получения объективных количественных и качественных характеристик внутривидового поведения, представленные в настоящем исследовании, крайне важны для объективной оценки спектров и механизмов действия психотропных средств.

Обобщая собственные экспериментальные данные, следует отметить, что фактор длительной изоляции вызывает у животных (мышей и крыс) комплексные изменения в поведении, которые можно условно разделить на два типа: I тип — изменения неспецифические в виде повышения общей и эмоциональной реактивности, присущие всем изолянтам, и II тип — изменения специфические, проявляющиеся в виде гиперагрессивности или в форме необычной тревоги. Эти сдвиги в поведении отражаются на всех формах взаимодействия животных — не только внутривидового, но и межвидового, внутригруппового, проявляются в изменении отдельных форм индивидуального поведения, обучения и т. п. Специфические изменения во внутривидовом поведении сопровождаются резким сужением спектра видов поведения, понижением общительности, общей «десоциализацией», снижением лабильности поведения, фиксации его отдельных форм.

Полученные в экспериментах изменения в программе поведения изолянтов открывают возможности для тестирования корригирующих эту программу свойств психотропных средств различных классов.

ЗНАЧИМОСТЬ ЭТОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Следует подчеркнуть, что все перечисленные модели и приборы позволяют оценить новое качество в действии психотропных средств, не оценивавшееся другими методами, — способность воздействия на внутривидовые поведенческие процессы, оценить внутривидовую значимость эффектов психотропных средств. Необходимо перечислить и ряд других преимуществ и положительных черт именно этологического подхода к анализу действия препаратов:

1) этологический подход (ЭП) и метод (ЭМ) носят объективный характер, дают адекватное описание поведения, характерного для вида, и исключают антропоморфизм в толковании поведения, так как: а) используются не искусственные условия и приемы оценки поведения, а естественно возникающие формы свободного поведения. Эти формы являются видотипичными и возникли в результате эволюционного развития данного вида, б) каждая единица поведения является объективным отражением определенного эмоционально-мотивационного состояния животного и одновременно средством внутривидовой коммуникации, в) все единицы поведения

у животных является важным показателем, который характеризует акты и формы поведения и может быть использован для оценки вероятности возникновения отдельных форм поведения только как составная часть только из анализа структуры

2) ЭП информации о поведении объективно определяет отдельные формы поведения в одном тесте и выявляет важные формы поведения

3) ЭМ позволяет осуществлять адекватному обмену информацией психотропных средств и ценно интерпретировать комплекс определенной информации

4) ЭМ может быть использован для изучения мализующего действия психотропных средств на поведение, а также на нормальное поведение.

ГРУППЫ
ЭФФЕКТОВ
И ФАКТОРОВ

Среди большой группы животных, подверженных воздействию психотропных средств, выделяют комплексные группы — это комплексные группы, в которых биологическое и фармакологическое взаимодействие в какой-либо мере опосредовано прямыми и косвенными фармакологическими сторонами, ма-фармакологическая сторона нерархических отношений

Наиболее важным фактором, рассматриваемым в этом отношении, является то, что считается как-то влияющим на поведение

у животных являются хорошо различимыми информативными показателями, которые могут быть выражены количественно, г) акты и позы являются у животных ситуационно зависимыми и повторяются в стандартной ситуации в предсказуемой вероятностной последовательности, д) ЭП предполагает, что отдельные категории поведения могут рассматриваться только как составная часть динамичного целого и выводиться только из анализа структуры поведения в целом;

2) ЭП информативен в том отношении, что дает возможность объективно определить цену угнетения или стимуляции отдельных форм внутривидового поведения, дает возможность в одном тесте показать, какие другие биологически важные формы поведения существенно изменились;

3) ЭМ позволяет определить способности животного к адекватному обмену информацией с сородичами под действием психотропных средств, т. е. воспринимать и полноценно интерпретировать информационный (поведенческий) комплекс определенной значимости;

4) ЭМ может быть перспективным для определения нормализующего действия веществ на патологическое внутривидовое поведение, а также эффекта, повреждающего нормальное поведение.

Глава 3 ГРУППОВЫЕ ФАКТОРЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПОВЕДЕНИЯ ГРУППЫ

Среди большой группы внешних факторов, способных изменить реактивность и чувствительность организма к психотропным средствам, важную роль играют групповые факторы — это комплексные полимодальные воздействия, имеющие сильное биологическое влияние на организм. Однако не ясно, в какой мере групповые факторы влияют на эффективность и качество фармакологического воздействия, как соотносятся прямые и опосредованные эффекты групповых факторов. С другой стороны, малоисследованной проблемой являются фармакологическая регуляция и контроль внутригрупповых иерархических отношений.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ГРУПП И ЭФФЕКТ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Наиболее важный вопрос, который следует прежде всего рассмотреть, — это какие научные основания имеются для того, чтобы считать, что присутствие других особей может как-то повлиять на реактивность индивида, течение обмен-

ных процессов в ЦНС и организме в целом, и, как следствие, на конечный эффект психотропных средств. В этом случае «эффект группы» рассматривается как внешний фактор по отношению к индивиду и эффект воздействия анализируется на организменном уровне.

В строгом биологическом понимании к «эффекту группы» у животных Р. Шовен (1972) относит «те случаи, когда только скорость роста и различные показатели метаболизма зависят от жизни в группе». В 60-е и 70-е годы как в области экологической физиологии, биологии, так и в фармакологии использовался обобщенный подход к проблеме «эффектов группы», когда фактор группирования и собственно «эффект группы» рассматривались как эпи-феномен, как действие обобщенного внешнего фактора, без детализации происходящих процессов при самой общей оценке конечных результатов.

Примером такого подхода к «эффекту группы» в фармакологии и токсикологии может быть так называемый «эффект групповой токсичности фенамина» [Chance M., 1946]. Собственно, было показано, что токсический эффект фенамина в большей степени проявляется у сгруппированных животных, чем у одиночек. Первоначально полагали, что условия группирования (скупивание) мышей увеличивают продукцию тепла, что влияет на токсичность фенамина [Hardinge M., Peterson D., 1963]. Повышение внешней температуры действительно потенцировало групповую токсичность фенамина (например, при температуре 32°C ЛД₅₀ для фенамина составляла 6,8 мг/кг в группах по 9 мышей). На холоде (10°C) мыши тоже собирались вместе (находились в агрегации), но токсический эффект был меньше [Hohn R., Lasagna L., 1960], чем при обычной температуре.

М. Chance (1946) полагал, что именно агрегация (скупивание) является основным фактором, влияющим на токсичность фенамина. Не только фенамин, но также резерпин, введенный после ниламида или паргиллина, в 15—20 раз более токсичен у агрегированных, чем у одиночных мышей [Pfeifer A., Galambos E., 1967]. Гипертермия и гипердинамия, вызванные резерпином после ингибиторов моноаминоксидазы, значительно выше у агрегированных, чем у одиночных мышей. Феномен «групповой токсичности» обнаружен у морфина, пикротоксина, кофенна и др. Токсичность многих веществ зависит от внешних условий (неспецифических — температуры, влажности), поэтому «феномен групповой токсичности» проявляется у довольно большого класса соединений.

Детального поведенческого анализа в опытах по изучению динамики токсических эффектов фенамина не проводилось, поэтому на основании имеющихся работ судить о наличии влияния каких-либо специфических групповых коммуникационных факторов или факторов взаимодействия на конеч-

ный токсический эффект достаточно трудно, вследствие чего неспецифические факторы (т. е. физические изменения в среде) выступают в такого рода исследованиях на передний план.

Тем не менее явление групповой токсичности фенамина оказалось хорошо воспроизводимым, и его широко использовали в качестве теста при изучении новых нейрорептиков.

Как правило, при изучении групповой токсичности фенамина препарат вводили всем животным в группе. Довольно сложная картина для анализа эффектов веществ возникает, когда вещества вводят только некоторым животным. Внутривидовое поведение взаимозависимо, и животные, находящиеся под действием веществ, могут оказывать особое влияние на других, не подвергавшихся фармакологическому воздействию (например, показано, что мыши, получавшие этанол, фенамин и другие препараты, способны модулировать поведение интактных животных). Эти методические построения породили проблемы «drug behaviour interaction» (взаимодействия веществ и поведения) и были детально проанализированы рядом исследователей в хорошо контролируемой ситуации взаимодействия двух животных (так называемые диадные взаимодействия) [File S., Pope J., 1974; Miczek K., 1974; Krasiak M., 1975].

В группе крыс скополамин (1 мг/кг) повышает число внутривидовых контактов. Если в такой группе присутствуют животные, которым препарат не вводили (интактные), то эффект скополамина на групповое взаимодействие снижается [Stewart W., 1976]. Эти опыты проводились на нормальных животных и, по существу, оценивалось «собственное психотропное действие» препаратов. Собственный психотропный эффект фенотиазинов хорошо был продемонстрирован в условиях свободно живущих колоний серебристых чаек [Blösch M., 1972, 1981].

Группирование ведет не только к адаптивным изменениям, но также и к дезадаптации. Многие зоологи и этологи предлагают различать «эффект группы» и «эффект массы». Последствия «эффекта массы» представляют пример негативно-го влияния группирования на организм. «Эффект массы» появляется тогда, когда количество животных в группе (популяции) особенно велико, а жизненные ресурсы (территория, пища и т. п.) остаются приблизительно теми же. В такой популяции возникает ряд негативных процессов, способствующих ограничению роста и численности, т. е. «эффект массы» является антиподом «эффекта группы».

Сам по себе процесс группирования животных приводит к четко регистрируемым изменениям в обмене веществ в ЦНС и других органах и тканях, причем у одних животных в группе обмен веществ повышается, а у других, наоборот, — снижается. Причины этого детально анализировались

[Слоним А. Д., 1967, 1976]. А. Д. Слоним (1976) подчеркивает, что у животных, которые ведут в обычных условиях одиночный образ жизни, т. е. преимущественно используют территориальное поведение, газообмен при группировании повышается, а у животных, ведущих колоннальный или стайный образ жизни, группирование вызывает понижение газообмена. Понижение обмена в группе, как правило, связано с изменениями терморегуляции, периодическим сном, снижением агонистических тенденций в поведении. Разумеется, в этой общей схеме изменений есть ряд исключений и дополнений. Однако, с точки зрения экспериментальной фармакологии, сдвиг в обмене веществ в ту или иную сторону сам по себе существенно меняет условия, в которых действуют психотропные средства.

Среду, в которой животные обитают, можно рассматривать в информационном аспекте как «информационное биологическое поле» [Наумов Н. П., 1977], представляющее весь комплекс видотипичной информации, воздействующей на животное. Могут оказывать реальное воздействие на организм особи не только стимулы, возникающие в результате контактов животных, но также «следы» присутствия других особей. Следовательно, передача видотипичной информации, которая способна изменить поведение и ряд физиологических функций (гормональных и т. п.) у отдельной особи, может осуществляться без прямого физического контакта. Собственно, таких форм и каналов внутривидовой дистантной коммуникации может быть несколько: запаховая (хемокоммуникация), звуковая и ультразвуковая, визуальная, тактильная.

Хемокоммуникация осуществляется с помощью химических сигналов (феромонов), которые по их функции могут быть «сигнализирующими» (оказывать быстрое — непосредственное — воздействие на поведение животного реципиента) или «запускающими» (запускают некоторые виды гормональной активности и таким образом опосредованно влияют на поведение). Лабораторные грызуны способны к элементарным эмоциональным ответам на различные запахи, имеющие видотипичную значимость [Jones R., Nowell N., 1977]. Имеются примеры [Stoll R., et al., 1974], показывающие, что если самок поместить на подстилку с запахом самцов, то гексеналовый сон у них удлиняется, как при совместном содержании самок с самцами, т. е. запахи могут существенно влиять на эффекты фармакологических препаратов.

Химические сигналы обладают настолько мощным биологическим действием, что способны вызывать блок беременности у мышей, ложную беременность у сгруппированных самок мышей, синхронизацию эстрального цикла у самок мышей. Феромоны способны вызвать тревогу у животных, спровоцировать или затормозить агрессию, страх, изменять

поведение в «открытом поле» и т. п. Следует отметить, что названные эффекты могут возникать без присутствия животного-донора — достаточно запаха, например подстилки, на которой животные находились [Новиков С. Н. и др., 1982]. Естественно ожидать, что в условиях группового взаимодействия эффект веществ может изменяться под действием феромонов. С другой стороны, как отмечают некоторые авторы [Yoshimura H., 1980], нейротропные средства способны достаточно специфично видоизменять способность животных к запаховой маркировке территории.

Большое значение для правильной трактовки результатов фармакологических экспериментов, которые выполняются на животных, имеет учет звуковой и ультразвуковой коммуникации. Следует обратить особое внимание именно на ультразвуковой диапазон внутривидовой коммуникации (не доступный для человеческого уха, но свойственный именно лабораторным грызунам, на которых проводится большинство фармакологических экспериментов). Например, в ситуации агонистического взаимодействия двух самцов подчиненный, как правило, издает ультразвуковой сигнал (возможно, в этом поведенческом контексте он выполняет вместе с позными проявлениями роль сигнала подчинения), останавливающий атаку нападающего. Если эта способность блокирована препаратом, а двигательная активность подчиненного усилена (например, диазепамом), то число атак на такое животное может возрасти. К. Miczek (1978) показал, что фенамин и кокаин не изменяют частоту криков у крыс в звуковом диапазоне, но значительно снижают вокализацию в ультразвуковом диапазоне 20—27 кГц в условиях агонистического взаимодействия.

С другой стороны, фармакологические средства, способные блокировать ультразвуковую вокализацию, могут применяться в физиологии для более точной идентификации животного — источника ультразвуковых сигналов во время группового взаимодействия. В экспериментальной психофармакологии имеются единичные примеры успешного использования именно ультразвуковой вокализации грызунов для тестирования стресс- и дистресс-протективного эффекта веществ. J. Panksepp и соавт. (1980b) на модели «ультразвуковой дистресс вокализации» детенышей при отлучении их от матери показали эффективность агонистов опиатов в подавлении дистресса. Для тестирования анальгетиков может быть успешно использована модель подачи болевого стимула крысам в присутствии другой особи. D. Berg, R. Baerninger (1973) показано, что в присутствии партнера видоизменяется характер вокализации у крысы, испытывающей боль: вместо характерных широкополосных криков крысы при пороговых интенсивностях стимулов и в присутствии партнера из-

дают шипение, а при высокопороговых — ультразвуковые сигналы.

«Крик боли» и «болевое поведение» другой особи (комплекс коммуникационных сигналов) можно использовать для выработки условной реакции избегания [Симонов П. В., 1976]. Как фармакологический тест эта реакция избегания успешно использовалась в нашей лаборатории на группах специально отобранных мышей [Пошивалов В. П., Злотник В. В., 1975].

Визуальная коммуникация имеет значение в распознавании чисто этологических сигналов в виде актов и поз, имеющих внутривидовую специфическую значимость. Принятие животным той или иной позы может способствовать или препятствовать развитию соответствующих поведенческих реакций у реципиента (агрессивных, защитных, половых и т. п.).

В колониях обезьян достаточно только взгляда доминанта для того, чтобы подчиненное животное отказалось от принятия пищи. Одно присутствие доминанта вызывает у подчиненных мышей повышение уровня кортикостерона в крови и гипертрофию надпочечников [Bronson F., Eleftheriou B., 1965]. Длительное раздельное содержание землероек в условиях, когда подчиненного реципиента достигали только дистанционные коммуникационные сигналы (вид доминанта, запах?), приводило подчиненных к смерти [Holst D., 1973].

Э. Р. Уждавини (1980) в обзоре отмечает, что снижение активности или ее чрезмерное повышение в группах грызунов в результате действия групповых факторов могут оказывать влияние на токсические эффекты многих центрально действующих веществ.

Эффект присутствия других особей может не только влиять на процесс обучения реакции избегания болевых стимулов, но также и модулировать эффект психотропных средств. Эффективность группового обучения и исполнения условной реакции избегания, как было показано в наших опытах (совместно с Л. Б. Явичем), зависит не только от индивидуальных особенностей животных (способности или неспособности к обучению), но также в значительной мере от типа иерархических отношений в группе. Использование направленного фармакологического воздействия на отдельных представителей группы может модулировать исполнение реакции избегания всей группой. Исключительно важное значение для исполнения реакции избегания группой имеет состояние доминанта. Блокирование агрессивности доминанта диазепамом (3 мг/кг) приводило к резкому улучшению исполнения реакции избегания всей группой. Внутривидовые коммуникационные сигналы могут играть роль пробуждаю-

щего (arousal) фактора. Эти пробуждающие, активирующие сигналы в группе могут снижать угнетающие эффекты, например диазепама.

Специфические коммуникационные сигналы (запаховые, слуховые, визуальные) могут предшествовать, сопровождать или следовать за конкретными формами внутривидового взаимодействия в группе. Видимо, в естественных условиях животные чаще имеют дело с комплексными сигналами, и значение одного из них (например, акустического) может зависеть от контекста поведения, от одновременного сочетания с другими сигналами. Поэтому один и тот же изолированный сигнал в зависимости от ситуации может иметь различное значение и функции. Само действие (выполнение той или иной поведенческой функции, например атака, агрессия), является наиболее эффективным фактором в изменении физиологического состояния животного-реципиента. Многочисленными исследованиями доказаны серьезные последствия агонистического взаимодействия животных — не только для защищающегося животного, но также и для нападающего. В условиях конкурентного группового взаимодействия часто возникают состояния эмоционального напряжения, со всеми характерными для этих состояний проявлениями — нейромедиаторными, гормональными, вегетативными, соматическими и другими [Вальдман А. В., 1974, 1975].

Кроме специфических внутривидовых сигналов и действий имеется большая группа неспецифических факторов, которые тоже связаны с группированием и представляют последствия группирования — это вызванные группой изменения физических параметров среды (температуры, влажности и др.). Известно, что повышение температуры в группе до определенного уровня приводит к повышению агрессии, а при прогрессировании действия температурного фактора — к снижению внутригрупповой агрессии. Повышенная влажность оказывает тормозящее действие на различные формы внутривидового поведения, в том числе на агрессивное.

В условиях первичного группирования следует иметь в виду, что любое изменение физического (или внутривидового) окружения стимулирует исследовательскую активность животного — вызывает обязательное исследование нового объекта (или животного). У отдельных животных эта реакция может первоначально резко тормозиться страхом новизны (неофобия), который в итоге сменяется выраженной исследовательской реакцией. Введение нового животного в группу увеличивает общую двигательную и исследовательскую активность в группе. С. Wilson, R. Mapes (1964) показали, что некоторые психодепрессанты (талидамид) способны снижать эту вызванную активность. Весьма демонстрати-

вен эффект «социального облегчения» возникновения аудио-генных судорог в группе мышей. В опытах несензитивную изолированную мышь помещали в стабильную группу из пяти сензитивных к звуку животных — такая манипуляция увеличивала судорожную активность у тестируемого животного [Wilson C., Mapes R., 1964]. Ряд авторов [Heimstra N., 1962; Heimstra N., McDonald A., 1962] показали, что под влиянием психотропных средств может меняться чувствительность животных к действию внутригрупповых стимулов; например, крысы, получавшие ипрониазд, были более подвержены влиянию группы, чем животные, получавшие аминазин или изотонический раствор натрия хлорида.

Нарушения внутригрупповой стабильности происходят не только при введении постороннего животного, но и при удалении одного из представителей стабильной группы. При удалении животного из группы активность остальных увеличивается пропорционально числу членов. Активность постороннего животного в группе первоначально, как правило, низка и не зависит от числа членов в группе.

Введение талидамида инвертирует обычную активность в группе при введении постороннего [Wilson C., Mapes R., 1964].

Наиболее признанными являются представления о регуляции численности и внутривидовых агонистических отношений через нейроэндокринную систему, о нарушении в условиях внутривидовых конфликтов общих механизмов адаптации. Естественно, что в таких условиях чувствительность к психотропным средствам резко изменяется. Влияние группы на отдельную особь в большой мере зависит от размеров группы. С увеличением численности группы усиливаются внутривидовые контакты (возрастает вероятность агонистических контактов на ограниченной территории) и увеличивается влияние членов сообщества друг на друга. Внутри больших групп (популяций) с увеличением численности возрастает «социальное давление» [Christian J., 1971], что проявляется в форме конкурентных поведенческих взаимодействий, которые оказывают патогенное воздействие прежде всего на значительную часть подчиненных животных. Считается, что «социальное давление» может играть основную роль в последующей судьбе популяции [Christian J., 1971], однако на этот счет точки зрения многих ученых расходятся [Наумов Н. П., 1963; Слоним А. Д., 1976; Шилов И. А., 1977; Christian J., 1971; Levi L., 1972].

Следует подчеркнуть, что «эффект группы» на действие фармакологических средств оценивался многими фармакологами глобально, без детализации и конкретизации эффектов. Суммируя результаты многих работ [Chance M., 1946; Wilson C., Mapes R., 1964; Silverman P., 1978], необходимо

отметить, что в целом седативные эффекты психодепрессантов в группе проявляются меньше, а действие психостимуляторов реализуется в большей степени, чем у одиночных животных.

КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ГРУПП И ЭФФЕКТ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

С точки зрения этологической и популяционной фармакологии, важно подчеркнуть возможности качественных различий в эффектах психотропных средств у доминантов и подчиненных в силу существенных отличий в их поведении, обмене веществ в ЦНС и органах.

Фармакологические воздействия на подчиненных животных при оценке эффекта на уровне группы [Пошивалов В. П., 1976, 1978b, 1979; Apfelbach R., Delgado J., 1974; Cutler M. et al., 1975, 1975a] не приводят к существенным изменениям в иерархии, если ее структура уже установлена. В этих случаях изменения в поведении можно рассматривать скорее как количественные, чем качественные.

Фармакологическое воздействие на доминантов в группах животных является ключевым [Poshivalov V., 1980], если ставятся задачи инверсии отношений доминирования — подчинения. В настоящее время имеется лишь ограниченное число фармакологических исследований, проведенных на доминантах и подчиненных, с анализом качественных эффектов у тех и других. Прежде всего привлекает внимание эффект так называемых «социально активных веществ», или веществ, способных вызвать токсикомании и соответственно нарушения в межиндивидуальном поведении.

Каннабис, введенный в дозе 100 мг/кг обезьянам, вызывал временную депрессию доминантного поведения и реципрокное возрастание активности у подчиненных. Однако с 4-го или 6-го дня доминантное поведение у особей первого ранга возрастало, прогрессивно развивалась внутривидовая агрессия. У мышей каннабис (23 мг/день) не вызывал качественных изменений в структуре иерархии. Каннабис снижал индивидуальную и повышал внутривидовую активность животных [Cutler M. et al., 1975]. Отмена препарата (как и в случае других веществ, вызывающих зависимость, например опиатов) усиливала агрессию доминантов и не вызывала существенных изменений у подчиненных животных.

Животные разного ранга неодинаково чувствительны к тетрагидроканнабинолу (ТГК). D. Ely и соавт. (1975) отмечают, что у подчиненных мышей в группах незначительно меняется локомоторная активность после единичной внутривенной инъекции ТГК (20 мг/кг). Напротив, у доминантов эти изменения в локомоции (патрулировании) при введении тех же доз ТГК очень существенны (она понижена).

Неодинаково чувствительны доминанты и подчиненные к этанолу, и у них неодинакова динамика реакции на него. Подчиненные (стрессированные) животные потребляли этанола больше, чем доминанты [Cutler M. et al., 1975a]. Возможно, это связано с недостатком положительно подкрепляющих поведенческих стимулов (за счет этанола).

Доминанты, получавшие этанол, становились более депрессивными, а у подчиненных этанол усиливал защитные реакции [Cutler M. G. et al., 1975a]. Авторы считают, что в целом этанол усиливает тот тип поведения, который уже был стимулирован ранее контекстом самой тест-ситуации. Однако К. Miczek, Н. Barry (1976) отмечают, что этанол (0,5 г/кг) в большей степени влияет на агрессию доминантов, чем на поведение защиты у подчиненных. Хлордиазепоксид усиливает атаки у доминантов [Miczek K., Barry H., 1976], а ТГК оказывает (у доминантов) специфический антиагрессивный эффект, у подчиненных же ТГК отчетливо угнетает защитные реакции.

В наших опытах фенамин оказывал различный эффект на доминантов и подчиненных в линейных триадах [Пошивалов В. П., 1979], препарат усиливал агрессию по отношению к подчиненному животному и не вызывал в малых дозах инверсии доминантно-субординационных (ДС) отношений. Сходные данные были получены позднее на макаках [Bellarosa A. et al., 1980]: авторы поддерживают положение о том, что реальный эффект веществ на поведение зависит от «социального опыта» субъекта и его позиции в доминантной иерархии. Если острое введение фенамина не влияет на положение доминанта в иерархии, то хроническое введение препарата отдельным членам в группе макаков проявляется в изменении их позиций в доминантной иерархии [Utepina H. et al., 1975].

Следует обратить внимание, что изменения, возникающие в результате агонистического взаимодействия у подчиненных (табл. 9), — это результат стресса, и если в общем виде сравнить эти изменения с последствиями действия других стресс-факторов на животных, то картина будет очень похожей. В большинстве случаев трудность объективного анализа состоит в том, что достаточно сложно в сравнительном аспекте идентифицировать фазу стресса, а в различные фазы (тревоги, сопротивления, истощения) объективные показатели различных функций могут быть неодинаковыми (даже противоположными). Следует отметить, что определенный набор индивидуальных свойств необходим для завоевания высокого доминантного ранга (установления отношений доминирования — подчинения), но поддержание его уже требует несколько иных свойств и не требует столь высоких энергетических затрат, как завоевание.

Биохимические:
оборот катехоламинов
мозга
уровень свободных
кислот мозга
тирозингидроксилаза
глюкоза крови
уровень триглицеридов
крови
липопротеиды (к-во)
базальный титр глюкокортикоидов
секретин гонадотропных гормонов
масса надпочечников
соотношение гормонов надпочечников
к катехоламинам
Физиологические:
артериальное давление
масса тела
возраст
пол

* Таблица составлена на основании результатов психологических работ, в которых учитывались затраты, связанные с доминантностью и подчиненностью, и способности к адаптации (способны адаптироваться к условиям ВВД, безусловным

Таблица 9

Сравнительная характеристика доминантов и подчиненных *

Показатели	Доминанты	Подчиненные
Поведенческие:		
Исследовательское поведение в открытом поле	Высокое	Низкое
моторная активность	Высокая	Низкая
реактивность в новой ситуации	Высокая	Низкая
мечение территории	Высокое	Низкое
агрессия внутривидовая	Высокая	Низкая
защита внутривидовая	Низкая	Высокая
агрессия, вызванная болью	Высокая	Низкая
агрессия межвидовая	Эквивалентная	Эквивалентная
выполнение реакции избегания в группе	Лучше	Хуже
груминг партнера	Чаше	Реже
репродуктивное поведение (успешное)	Высокое	Низкое
Биохимические:		
оборот катехоламинов мозга	Низкий	Высокий
уровень свободных аминокислот мозга	Низкий	Высокий
тирозингидроксилаза мозга	Низкая	Высокая
глюкоза крови	Высокая	Низкая
уровень триглицеридов крови	Высокий	Высокий
липопротеиды (к-во)	Низкое	Низкое
базальный титр глюкокортикоидов	Эквивалентный	Эквивалентный
секреция гонадных стероидов	Высокая	Низкая
масса надпочечников	Низкая	Высокая
соотношение норадреналина надпочечников к общим катехоламинам	Высокое	Низкое
Физиологические:		
артериальное давление	Высокое	Низкое
масса тела	Большая	Низкая
возраст	Большой	Меньший
пол	Чаше самцы	Чаше самки

* Таблица составлена на основе анализа и обобщения ряда экспериментальных работ, выполненных на лабораторных грызунах.

ческих затрат, как в период установления отношений (соответственно меньший уровень стресса возможен в этот период у доминантов и подчиненных). Возможно, доминанты — это те особи, которые более устойчивы к длительному стрессу (способны адаптироваться к нему). Ряд свойств ЦНС, тип ВВД, безусловно, важны для установления высокого ранга.

Доминантами в группах мышей чаще становятся особи с сильным, подвижным типом нервной системы. В условиях группирования, при формировании иерархии эти животные менее стрессированы [Шилов И. А. и др., 1977].

В табл. 9 систематизированы данные о поведенческих, нейрохимических, биохимических, гормональных и соматических отличиях доминантов и подчиненных. В целом получаются контрастные результаты при сравнении доминантов и подчиненных, но мы хотели бы подчеркнуть некоторые качественные аспекты. В таблице подобраны результаты работ, которые отражают основные тенденции и отличия, но это не значит, что у отдельных животных такие изменения обязательны. Наши опыты показывают [Пошивалов В. П., 1977а, 1979], что группа подчиненных животных неоднородна — есть животные, которые преследуются доминантом в большей степени, чем остальные (видимо они должны быть более стрессированными); есть животные, избегающие драк с доминантом. В группах с парциальной иерархией есть категория животных, не агрессивных и не преследуемых доминантом, которые при определенных условиях сами могут занять доминирующие позиции. Видимо, в таких особях есть биологическая потребность. Так, К. Van Zegegen (1980) отмечает, что в условиях высокой плотности популяции высоко-агрессивные типы имеют исключительные преимущества, а менее агрессивные, но более фертильные животные процветают в периоды низкой плотности.

С другой стороны, если в фазе установившихся отношений значения показателей могут контрастировать, то в период начального установления иерархии отличия могут не наблюдаться, так как все дерущиеся животные стрессированы. Влияние агрессии в группе на адренокортикальные функции животных в известной мере зависит от соотношения сил и исхода агрессивных взаимодействий. Само по себе нанесение повреждений друг другу в драке доминантами и подчиненными приводит к повышению массы надпочечников у тех и других.

В работе F. Bronson (1973) показано, что через час после сгруппирования по 4 мыши количество кортикостерона в плазме увеличивалось и одновременно уменьшалось количество циркулирующих гонадотропинов (до 19 % для фолликулостимулирующего гормона и до 94 % для лютеинизирующего). Концентрация кортикостерона возвращалась к исходному уровню между 1-ми и 3-ми сутками у доминантов, а у подчиненных — только между 3-м и 6-м днем. Эти данные свидетельствуют о том, что ситуация конфронтации является стрессовой как для доминантов, так и для подчиненных, с той разницей, что у подчиненных эта стресс-реакция затянута во времени. Ряд авторов [Ng L. et al., 1973]

отмечают, что низкоранговые особи, стрессированные в искусственных «сверхпопуляциях», имеют повышенную активность тирозингидроксилазы в головном мозге и фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы в надпочечниках. Активность, скорость метаболизма катехоламинов у этих животных выше, чем у нормальных особей.

Все представленные данные констатируют временные или стойкие различия в характеристиках доминантов и подчиненных, но не показывают причин того, почему одни особи становятся доминантами, а другие — нет. Собственно, эта проблема имеет лишь косвенное отношение к чисто фармакологическим задачам и требует дальнейшего специального изучения. Видимо, она должна решаться на основе междисциплинарного подхода совместными усилиями генетиков, этологов, физиологов и нейрохимиков.

Таким образом, естественная дифференцировка особей приводит к поляризации групп на доминантов и подчиненных, с различной степенью стресса у животных и качественной физиологической и другой неоднородностью животных, что в известной мере определяет отличия в эффектах психотропных средств. Прежде всего эти отличия касаются чувствительности к специфическим эффектам психотропных средств у доминантов и подчиненных, средних эффективных доз по активации или подавлению некоторых форм внутривидового поведения. С другой стороны, качественный состав группы, положение животного в иерархии, тип иерархии должны учитываться при постановке задач фармакологического контроля поведения группы в целом. Качество антиагрессивного, транквилизирующего, психостимулирующего эффектов может по-разному проявиться в условиях сгруппирования животных и отразиться на конечной оценке действия веществ на уровне группы (популяции).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПОВЕДЕНИЯ ГРУППЫ

Исследования такой направленности первоначально были достаточно простыми, констатационными. Так, R. Siegel (1971) отмечено, что обычная тенденция к агрегации (скупиванию) у мышей исчезает при введении галлюциногенов: колония мышей выглядит дисперсной, только незначительное количество животных (около 2 %) собирается вместе в кучу. K. Tical, O. Benesova (1972) описывают иммобильную дисперсность групп животных после перфеназина и аминазина; авторы отмечают, что первоначальный эффект веществ был растормаживающим: в первую четверть часа число активных животных могло возрастать. Диаметрально противоположный результат — дисперсность активного типа — возникал в группах после инъекций фенамина.

Эти опыты проводили в установке «открытого поля» (см. рис. 36), в которой группа животных свободно перемещалась. В этих условиях регистрировали двигательную активность и элементарные контакты животных [Tical K., Benesova O., 1972; Пошивалов В. П., 1976]. Через равные интервалы времени положение животных фотографировали — это давало возможность проследить в динамике изменения поведения группы под действием веществ. Таким образом, нами были испытаны аминазин, дроперидол, морфин, сиднокарб и фенамин [Пошивалов В. П., 1976]. Нейролептики (дроперидол, аминазин) вызывали у животных тенденцию к изоляции от других особей; эта изоляция, как правило, имобильного типа. Перфеназин и оксипротепин [Tical K., Benesova O., 1972] оказывали сходное действие. Аналогичные данные в отношении снижения внутривидовой общительности получены для нейролептиков на кошках [Козловская М. М., 1978; Вальдман А. В., Козловская М. М., 1976]. Р. Silverman (1966) в опытах на крысах показал, что аминазин относительно специфично понижал исследовательскую активность при контакте с сородичем, но не влиял существенно на исследование «физической» среды, окружающей животного. Возможно, аминазин обладает (как и другие нейролептики) избирательной способностью снижать внутривидовую значимость внешних стимулов [Chance M., Silverman P., 1964; Silverman P., 1966].

Специфичность такого эффекта для нейролептиков нуждается в уточнении, так как вещества из других групп, например диазепам и пентобарбитал, хотя и в значительно больших дозах, чем те, которые применяются в терапии, могут дать сходный эффект. Следует отметить, что препараты из группы тимолептиков (амитриптилин, имипрамин) не вызывали сходного с нейролептиками эффекта, т. е. дисперсии группы пассивного типа (даже в относительно высоких дозах). Необходимо подчеркнуть, что понижение двигательной активности не всегда коррелирует с понижением специфической внутривидовой активности.

Совершенно иной тип дисперсности группы, по нашим данным [Пошивалов В. П., 1974, 1976], давал у нормальных мышей морфин: препарат вызывал дисперсность активного типа, феноменологически сходную с действием амфетамина [Schiorring E., 1979].

Фенамин (1 мг/кг) в группах крыс увеличивал локомоцию без снижения внутривидового взаимодействия, а в дозе 3 мг/кг вызывал понижение внутривидового взаимодействия и общую дисперсность группы активного типа [Schiorring E., 1979]. Сходные эффекты характерны для высоких доз сиднокарба (40 мг/кг), подавляющих внутривидовую активность при усилении индивидуальных форм поведения [Пошива-

лов В. П., 1976]
формирование
Видимо, в этом
ных способностей
тривидовым взаи
Скучивание
видов элементар
представлен уже
обществ. На ран
вание может им
вать оптимальн
необходимый дл
вотных скучива
внешних неблаго
ры, аверсивных
реакции на воз
лось нами ранее
В настоящее
между изменени
мней и гипертер
зовании психотр
ванию типичной
температуры тел
зовании психотр
зах — в этом сл
с более тонкими
ческие процессы
менными измене
В явлении а
ющие сообществе
ности находитьс
торные грызуны
гации) в одно
психотропными
свидетельствует
взаимно притя
общительности
после примене
ствует детальн
реакции живот
реакций следов
в сторону парт
Внутривидов
нальным образ
например обще
тического общ
зываются на п
именно пр

лов В. П., 1976]. Однако в дозе 5 мг/кг сиднокарб ускорял формирование агрегации, улучшал контактность животных. Видимо, в этом диапазоне доз сиднокарб улучшает у животных способность поддерживать ассоциации, связанные с внутривидовым взаимодействием.

Скучивание (агрегация) — это один из распространенных видов элементарного взаимодействия животных, который представлен уже на самых низких ступенях организации сообществ. На ранних этапах жизни молодых животных скучивание может иметь энергосохраняющую функцию, поддерживать оптимальный уровень взаимной стимуляции животных, необходимый для их правильного развития. У взрослых животных скучивание часто возникает в условиях действия внешних неблагоприятных факторов: снижения температуры, аверсивных воздействий. Возникновение агрегации как реакции на воздействие внешних стресс-факторов отмечалось нами ранее [Пошивалов В. П., 1976].

В настоящее время не установлено прямой корреляции между изменением температурных факторов (т. е. гипотермией и гипертермией, которые могут возникать при использовании психотропных средств) и способностью к формированию типичной агрегации животных. Фактор изменения температуры тела животных можно исключить при использовании психотропных средств в относительно низких дозах — в этом случае изменения в поведении связаны скорее с более тонкими специфическими влияниями на нейрохимические процессы в головном мозге, чем с глобальными обменными изменениями.

В явлении агрегации несомненно содержатся организующие сообщество функции: несмотря на имеющиеся возможности находиться в собственных отдельных клетках, лабораторные грызуны (крысы, мыши) собираются вместе (в агрегации) в одном из углов общего помещения. Нарушение психотропными средствами агрегации животных, видимо, свидетельствует о нарушении «контактности» животных, их взаимно притягательных свойств, нарушении внутривидовой общительности. О повреждении внутривидового общения после применения ряда психотропных средств свидетельствует детальный поведенческий анализ: снижение взаимной реакции животных на окружающих сородичей, отсутствие реакций следования за партнером, поворотов головы и тела в сторону партнеров.

Внутривидовое общение и эффект вещества могут оригинальным образом обуславливать эффекты того и другого; например общение животных в период инъекций им наркотического анальгетика (морфина) может в дальнейшем сказываться на поведении животных в период абстиненции, а именно присутствие данного сородича может блокировать

или существенно снижать агрессию при морфиновой абстиненции [Miksic S. et al., 1976]. Авторы полагают, что внутривидовые стимулы (сигналы), сочетаемые с введением морфина, могут в дальнейшем способствовать выделению эндогенных морфиноподобных веществ (эндорфинов), способных снижать поведенческие проявления абстиненции.

Применение психотропных средств различных классов (нейролептиков, анальгетиков, психостимуляторов, антидепрессантов) и оценка их эффектов методом социоактографии позволяют в обобщенных категориях судить о «контактности животных», способности к формированию агрегации или способности разнотипно подавлять взаимную контактность с дисперсией группы пассивного (аминазин, дроперидол) или активного (морфин) типа [Пошивалов В. П., 1976]. Метод социоактографии удобен в том отношении, что не требует специальной подготовки экспериментатора, достаточно прост, но он приемлем только для тестирования «миролюбивых» групп и не позволяет судить о влиянии препаратов на организационную структуру группы (доминантно-субординационные отношения в группе). Модификации этого метода в последние годы успешно применяются для тестирования транквилизаторов [File S., 1980].

Следует иметь в виду, что испытание многих психотропных средств в условиях бесконфликтной ситуации часто не дает позитивных результатов; например транквилизаторы и психостимуляторы в опытах С. Milhaud и соавт. (1973) на шимпанзе (4 животных в группе) не изменяли иерархическую структуру в группе, хотя внутривидовая активность могла зависеть от того, какой препарат получали животные: психостимулятор (пемолин) или транквилизатор (диазепам).

Следовательно, для решения задач действительного фармакологического контроля внутривидового поведения в группах с различной иерархической структурой необходима разработка моделей, включающих элементы конфликтного поведения.

В некоторых исследованиях [Zwirner P. et al., 1975] в качестве интегрального показателя внутривидового поведения использовалась межгрупповая агрессия мышей, когда отдельные группы животных дрались между собой. На основе анализа двигательной активности животных и интенсивности межгрупповой агрессии авторы дифференцируют различные классы психотропных средств. Однако, на наш взгляд, такой вариант оценки эффектов веществ не имеет преимуществ перед анализом поведения в парах и во многих группах, где эффект веществ может оцениваться персонализированно. Множественность агрессии, хотя и выглядит эффективно, но существенно затрудняет наблюдение, анализ и

не даст многого
агрессивного поведения
троля.

В последние годы
дели и критерии
иерархической струк
ведения доминантов
характеристик
Пошивалов В. П., 1976
ионным объектом
Известно, что на
субординационные (Д
в довольно короткий
tosh J., 1970, 1981],
шения, а затем мыш
ки территории [Mask
шей в группах предс
логических экспериме
Ely D. et al., 1975].

Вопрос о специ
ствия на ДС-отношен
вотных должен тран
прос о том, какие кач
нантов, подчиненных
периоды формирования
специфически измен
средств.

Мы поддерживаем
окружение и специф
ми являются важны
ных средств. Мы счи
средств оценивается
должен быть отнесен
индивида, но и к тип

Результаты наши
1978, 1980], что пр
у мышей (деспоти
определяются пове
наиболее важной в
ность к драке, ата
ношений (кроме аг
лирование и внут
патрулирования тер
ношений в конкур
sroft P., 1966].

ДС-отношения
сконструированном
те. Из 120 ми

не дает ничего нового для понимания механизмов феномена агрессивного поведения в группе и его рационального контроля.

В последние годы нами специально разрабатывались модели и критерии оценки поведения групп мышей с учетом иерархической структуры в группах, отдельной оценки поведения доминантов и подчиненных, т. е. индивидуальных характеристик поведения животных [Вальдман А. В., 1980; Пошивалов В. П., 1977, 1978, 1980]. Мыши являются традиционным объектом психофармакологических исследований. Известно, что на ограниченной территории доминантно-субординационные (ДС) отношения у мышей складываются в довольно короткий срок [Crowcroft P., 1966; Mackintosh J., 1970, 1981], причем сначала формируются ДС-отношения, а затем мыши могут формировать собственные участки территории [Mackintosh J., 1970]. ДС-отношения у мышей в группах представляют удобный объект для фармакологических экспериментов [Cutler M. et al., 1975, 1975a; Ely D. et al., 1975].

Вопрос о специфичности фармакологического воздействия на ДС-отношения [Ely D. et al., 1975] в группах животных должен трансформироваться, на наш взгляд, в вопрос о том, какие качества и каких именно животных (доминантов, подчиненных) являются критическими в различные периоды формирования ДС-отношений и как эти качества специфически изменяются под действием психотропных средств.

Мы поддерживаем точку зрения, что внутригрупповое окружение и специфические взаимоотношения между особями являются важными детерминантами эффектов психотропных средств. Мы считаем, что, когда действие психотропных средств оценивается на популяционном уровне, их эффект должен быть отнесен не только к внутригрупповому статусу индивида, но и к типу иерархической организации.

Результаты наших опытов показывают [Пошивалов В. П., 1978, 1980], что при любом типе общественной организации у мышей (деспотическом или парциальном) ДС-отношения определяются поведенческими факторами, среди которых наиболее важной в установлении иерархии является способность к драке, атаке, а в поддержании установившихся отношений (кроме агрессивности) важна способность к патрулированию и внутривидовая общительность. Особая роль патрулирования территории у мышей в поддержании ДС-отношений в конкурентной среде отмечалась ранее [Crowcroft P., 1966].

ДС-отношения в наших опытах изучались в специально сконструированном (см. рис. 35) коммуникационном аппарате. Из 120 мышей самцов СС57W было выбрано 36 агрес-

сивных, из которых сформировано 9 групп по 4 мыши в каждой (тетрады). До опытов мыши находились в разных клетках, и их внутригрупповая иерархия не была установлена. Жесткие ДС-отношения во всех тетрадах сложились в результате трех последовательных контрольных экспозиций в аппарате (за 3 сут по одной экспозиции в сутки).

Перед началом опыта в каждую из 4 камер аппарата помещали по 1 мышь. В течение 15 мин мыши адаптировались к своей камере, затем открывали проходы, и каждая мышь имела возможность свободно перемещаться по аппарату в течение 30 мин. В это время за каждый 5-минутный интервал свободное поведение мышей оценивали по специально разработанной шкале. Фиксировали число вновь образованных групп при условии наличия любой формы видотипичного социального контакта в каждой камере по 2, 3 и 4 мыши. Фиксировали время образования полной агрегации и длительность ее существования. Отмечался характер взаимодействия животных, латентный период 1 драки, общее число атак, направленность атак (кто и кого атакует), определялся доминант и подчиненные, фиксировались особенности их поведения. Все мыши специально маркировались. Эффекты веществ оценивали при остром и хроническом введении препаратов.

При помещении четырех агрессивных самцов в коммуникационный аппарат наблюдали определенную последовательность фаз поведения: 1-я фаза — обязательное исследование территории (аппарата); 2-я фаза — конфликтное взаимодействие, установление ДС-отношений; 3-я фаза — поддержание ДС-отношений. Отмечено два основных типа формирования ДС-организации у мышей: деспотическое доминирование — характеризуется сильными односторонними атаками доминанта на остальных подчиненных и не наблюдается драк среди подчиненных (такой тип ДС типичен для триад и тетрад); парциальная иерархия — характеризуется атаками доминанта на остальных животных, но один из подчиненных доминанту атакует другого, возможны встречные атаки доминант — субдоминант (такой тип характерен для групп по 9 мышей). Эти закономерности внутривидовых отношений очень типичны для мышей, и эти результаты могут быть поддержаны также другими работами [Maskintosh J., 1981].

Перемещения доминанта по аппарату (патрулирование) с редкими атаками на подчиненных или без них успешно поддерживают определенный уровень страха у подчиненных, который проявляется в различных формах избегания доминанта. D. Adams (1980) считает, что патрулирование является составной частью агонистических форм поведения. В больших группах у доминанта, как правило, имеется соперник, роль которого, видимо, состоит в дополнении функций доминанта в группе, которому не удается в равной мере подавить всех подчиненных путем атак.

Наши опыты показывают, что в тетрадах иерархический ранг доминанта может поддерживаться неизменным в тече-

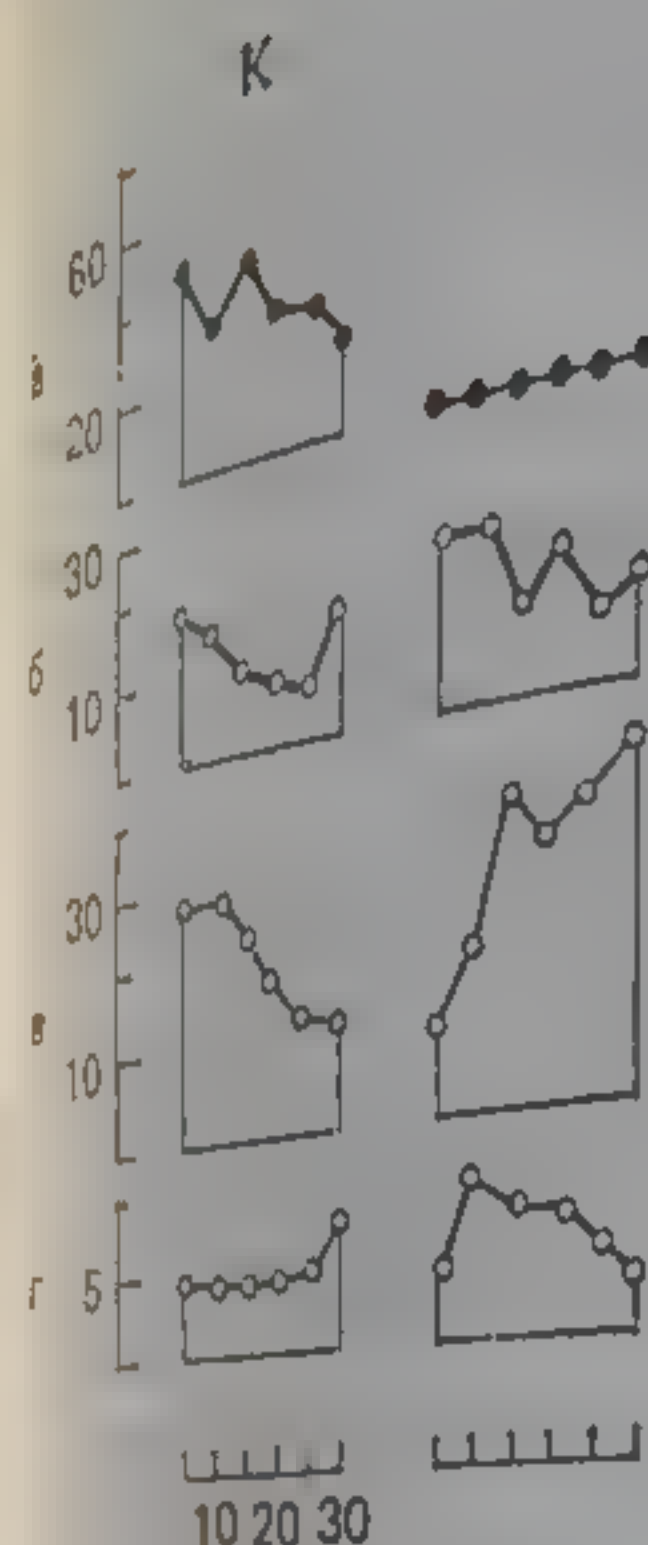


Рис. 37. Влияние введения на стабильность доминантно-подчиненных отношений

Эффект препарата изучали каждые 5 мин: а — кумулятивное количество сформированных агрегаций; б — значение для п. «а»; в — переноса, направленные на доминанта.

ние 4 нед и более, «инверсия» иерархии.

Однократное введение в тетраде приводит к сохранению в тетраде доминанта, подчиненные побеждают. Патрулирование перемещений образованных групп.

Введение доминанта в агрессивную среду, с одной стороны, снижает агрессивность доминанта, с другой — повышает агрессивность подчиненных.

В начальной фазе доминанта. Отсутствие угрозы быстрого и исследования (рис. 38).

Мескалин (30 мг) доминанта, социальное это не вызывает изменений однократное

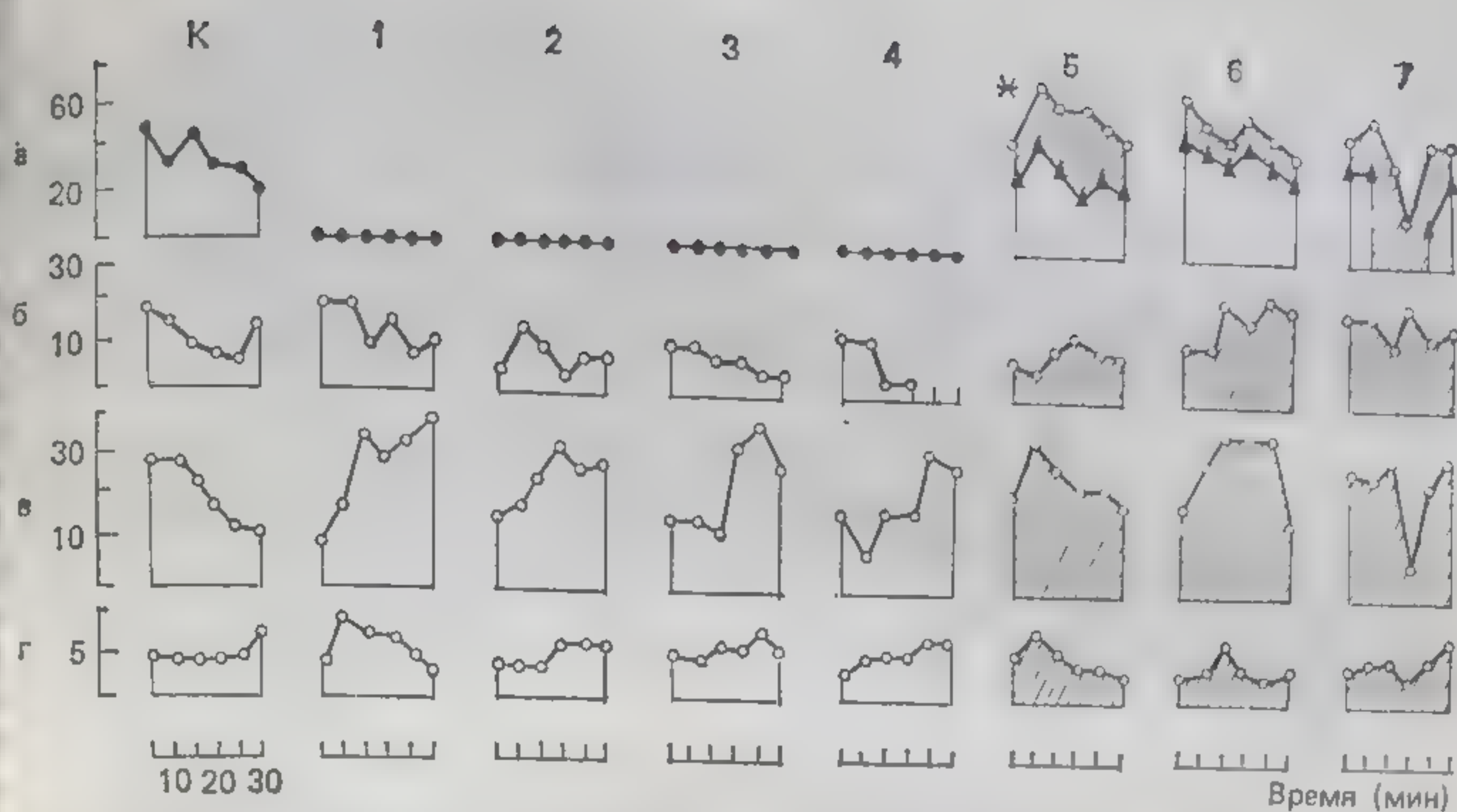


Рис. 37. Влияние введения диазепама (2,5 мг/кг) в течение 7 дней на доминантно-субординационные отношения в тетрадах.

Эффект препарата изучался через 30 мин после его введения в течение 30 мин каждые 5 мин: а — кумулятивное число атак; б — число поз подчинения; в — число вновь сформированных агрегаций по 2 мыши и г — по 3 мыши. К — контроль. Обозначения для п. «а»: ● — атаки доминанта; ○ — атаки соперника; ▼ — атаки соперника, направленные на доминанта; * — время инверсии доминантно-субординационных отношений

ние 4 нед и более, а в группах по 9 мышей возможна «спонтанная» инверсия ДС-отношений в течение 1 нед.

Однократное введение диазепама (2,5 мг/кг) доминанту в тетраде приводит к резкому снижению его агрессивности при сохранении внутривидовой общительности. В отсутствие атак доминанта, при патрулировании им территории аппарата, подчиненные принимали защитные стойки или совершали побег. Патрулирование доминантом территории стимулировало перемещения подчиненных: увеличивалось число вновь образованных группировок 2 и 3 мыши (рис. 37).

Введение дроперидола (2,5 мг/кг) приводило к подавлению агрессии, общительности, патрулирования территории доминантом, снижению моторной активности. Однако драк между подчиненными и атак на доминанта не наблюдалось. В начальную фазу взаимодействия регистрировалось лишь незначительное количество защитных поз в присутствии доминанта. Отсутствие патрулирования территории способствовало быстрому угашению страха у подчиненных, и их двигательная и исследовательская активность в аппарате возрастала (рис. 38).

Мескалин (30 мг/кг) достоверно снижал агрессивность доминанта, социабельность и патрулирование (рис. 39), однако это не вызывало в наблюдаемых интервалах времени резких изменений в структуре ДС-отношений. Таким образом, однократное введение транквилизатора, нейролептика или

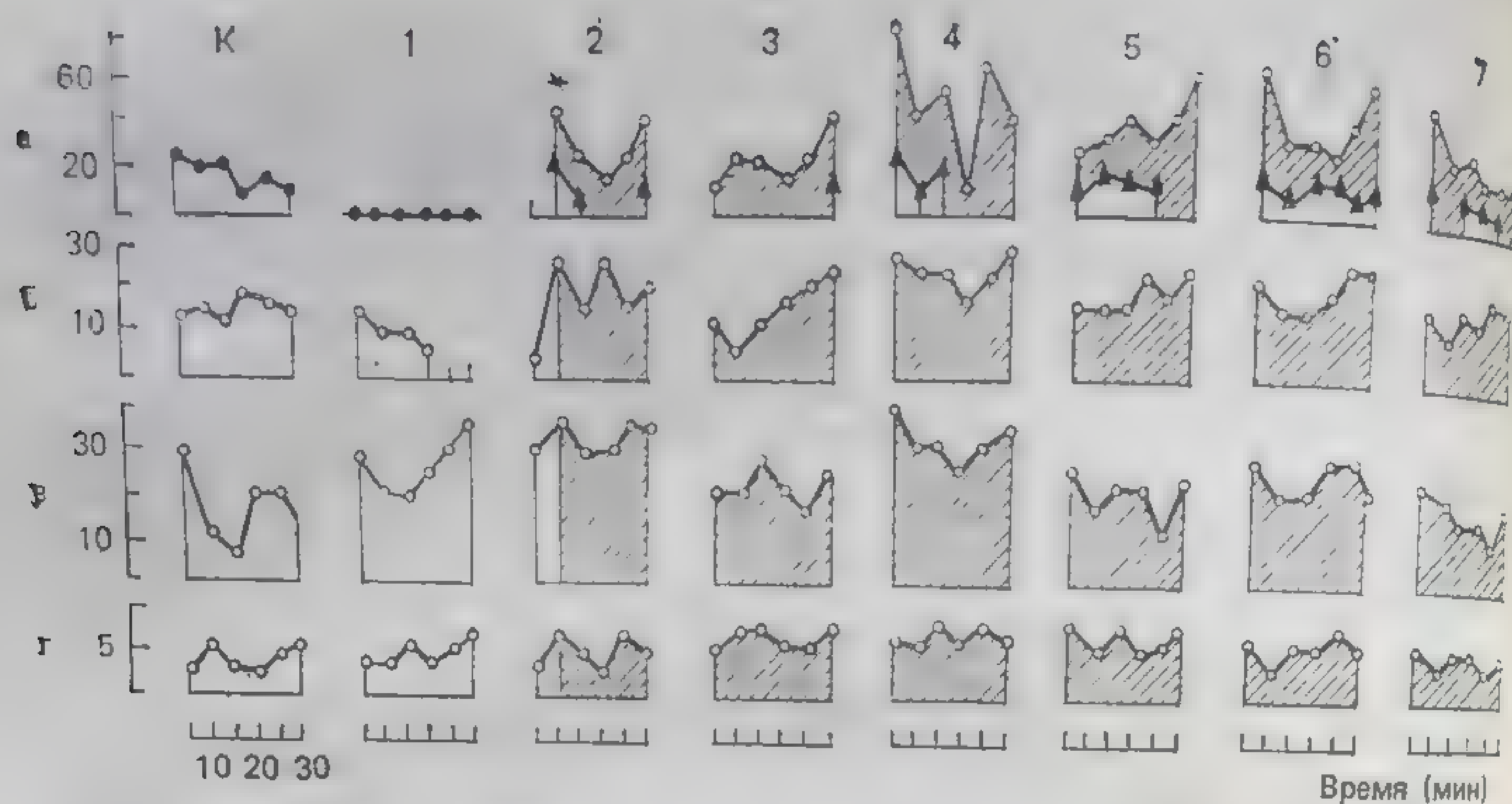


Рис. 38. Влияние введения дроперидола (2,5 мг/кг) в течение 7 дней на доминантно-субординационные отношения в тетрадах.
Обозначения, как на рис. 37.

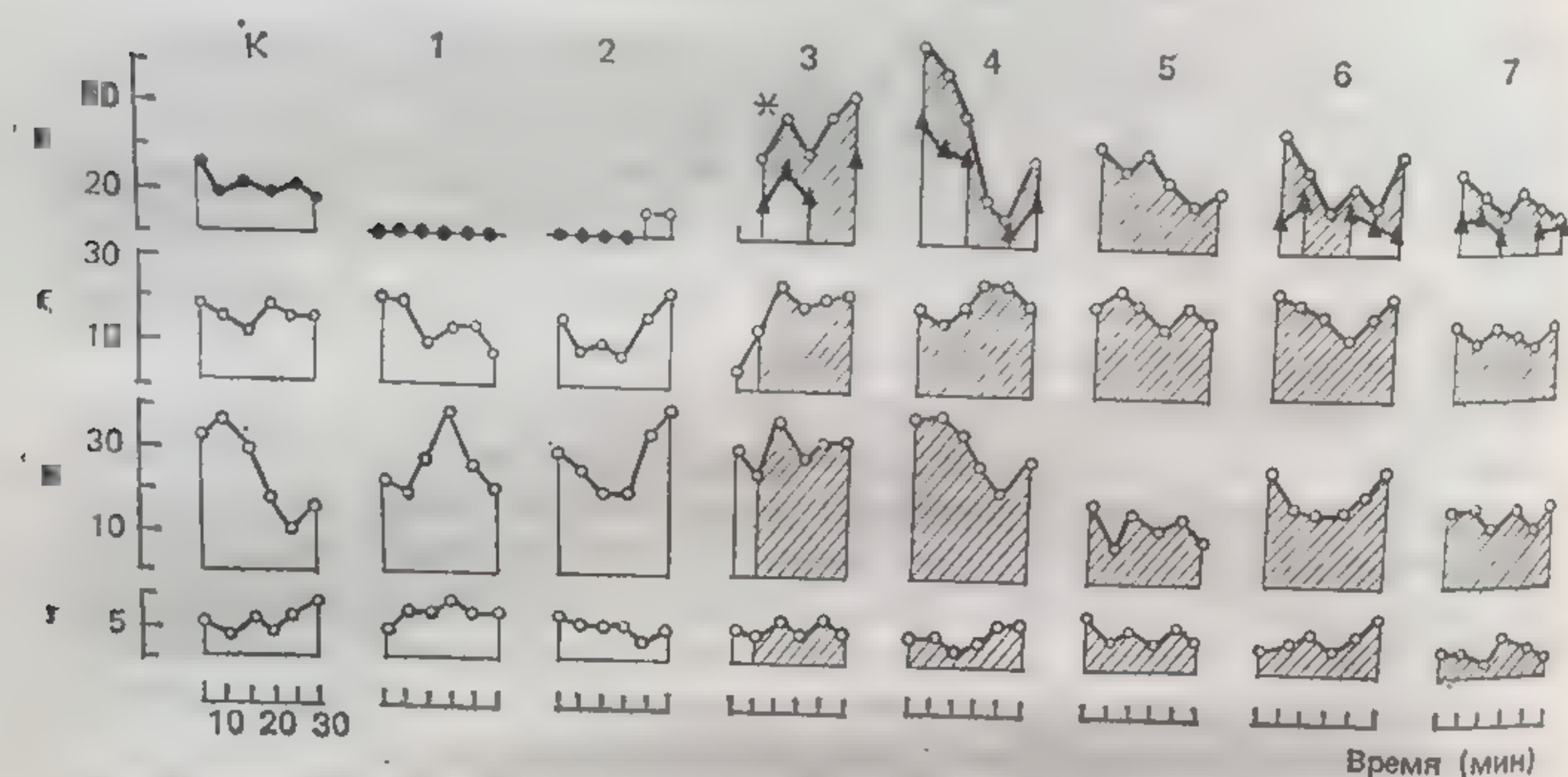


Рис. 39. Влияние введения мескалина (30 мг/кг) в течение 7 дней на доминантно-субординационные отношения в тетрадах.
Обозначения, как на рис. 37.

психодислептика не приводило к быстрой инверсии ДС-отношений в группах с деспотическим типом иерархии.

Введение диазепама, дроперидола, мескалина в тех же дозах всем подчиненным в тетрадах не влияло на сложившиеся ранее в группе ДС-отношения. Диазепам, снимавший страх и растормаживавший двигательную активность подчиненных, способствовал усилению конфликтных взаимодействий — число атак на подчиненных со стороны доминанта достоверно увеличивалось ($p < 0,05$). Дроперидол и мескалин угнетали двигательную активность подчиненных, однако на фоне подавленной страхом активности подчиненных было трудно

получить достоверные данные о структуре иерархии. Промышленные ДС-отношения к инверсии ДС-отношений имел различные группы из веществ. Только одна доминанту вызвала доминантом в группе ст. Патрулирование доминантности в периодных атак стимулирует подчиненных. Подчиненные не защитные стойки попытки атак и преследования (см. рис. 37), несмотря на свои бойцовские качества, не изменили ДС-отношений иерархии.

Кроме того, в эти дни были получены доказательства того, что в тетраде преследуется (см. рис. 37) — в момент остального периода бывший доминант перенимал большее количество атак (см. рис. 37).

Полученный нами результат — это внутреннее отношение к организации в тетраду с доминантом или диазепам, интакт с опытом предыдущих периодов, приводит к быстрому изменению, с увеличением длительности доминантности доминанта изменяются время (см. рис. 38).

Вне зависимости от дозы дроперидол, мескалин и диазепам приводит к инверсии доминирования в паре. Доминирование доминанта, подчиненных и только было в данной группе, а не в доминирующей.

получить дальнейшее понижение, поэтому структура ДС-отношений и структура активности принципиально не изменились.

Пролонгированное введение тех же препаратов приводило к инверсии ДС-отношений в тетрадах, однако этот процесс имел различные временные характеристики для каждого из веществ. Только 3—5-я инъекция диазепама или мескалина доминанту вызывает инверсию, в результате которой доминантом в группе становится другое животное (см. рис. 37). Патрулирование доминантом территории, поддержание социальности в период сохранения его статуса без агрессивных атак стимулирует активность типа избегания у подчиненных. Подчиненные длительно демонстрируют вертикальные защитные стойки и избегание. Полностью отсутствуют попытки атак и преследования доминанта под диазепамом (см. рис. 37), несмотря на то, что доминант фактически утратил свои бойцовские качества — в этом проявляется инертность ДС-отношений в группах с деспотическим типом иерархии.

Кроме того, в этих опытах получены фармакологические доказательства того, что близкоранговая особь в тетраде преследуется (атакуется) в большей степени, чем остальные — в момент инверсии отношений и в последующий период бывший доминант достоверно атакуется соперником большее количество раз, чем другие особи (см. рис. 37).

Полученный нами в опытах «феномен инертности» ДС-отношений — это внутригрупповая характеристика, имеющая отношение к организации конкретной группы, так как введение в тетраду с доминантом, которому предварительно вводили диазепам, интактного самца (агрессивного, с большим опытом предыдущих побед в драках) из другой группы приводит к быстрому изменению существовавших ранее ДС-отношений, с увеличенной плотностью атак на бывшего доминанта, получавшего диазепам. Если патрулирование и общительность доминанта резко подавлены и доминант угнетен длительное время (дроперидол 2,5 мг/кг), ДС-отношения изменяются быстро: уже после 2-й инъекции препарата (см. рис. 38).

Вне зависимости от типа действия препарата (диазепам, дроперидол, мескалин) фармакологическая инверсия ДС-отношений проходит короткую фазу перехода деспотического доминирования в парциальную иерархию с новым доминантом-соперником. Иными словами, не наблюдается атак на прежнего доминанта, но имеет место «проба сил» на других подчиненных и только затем атакуется животное, которое было в данной группе доминантом, т. е. возникает деспотическое доминирование, но с новым доминантом.

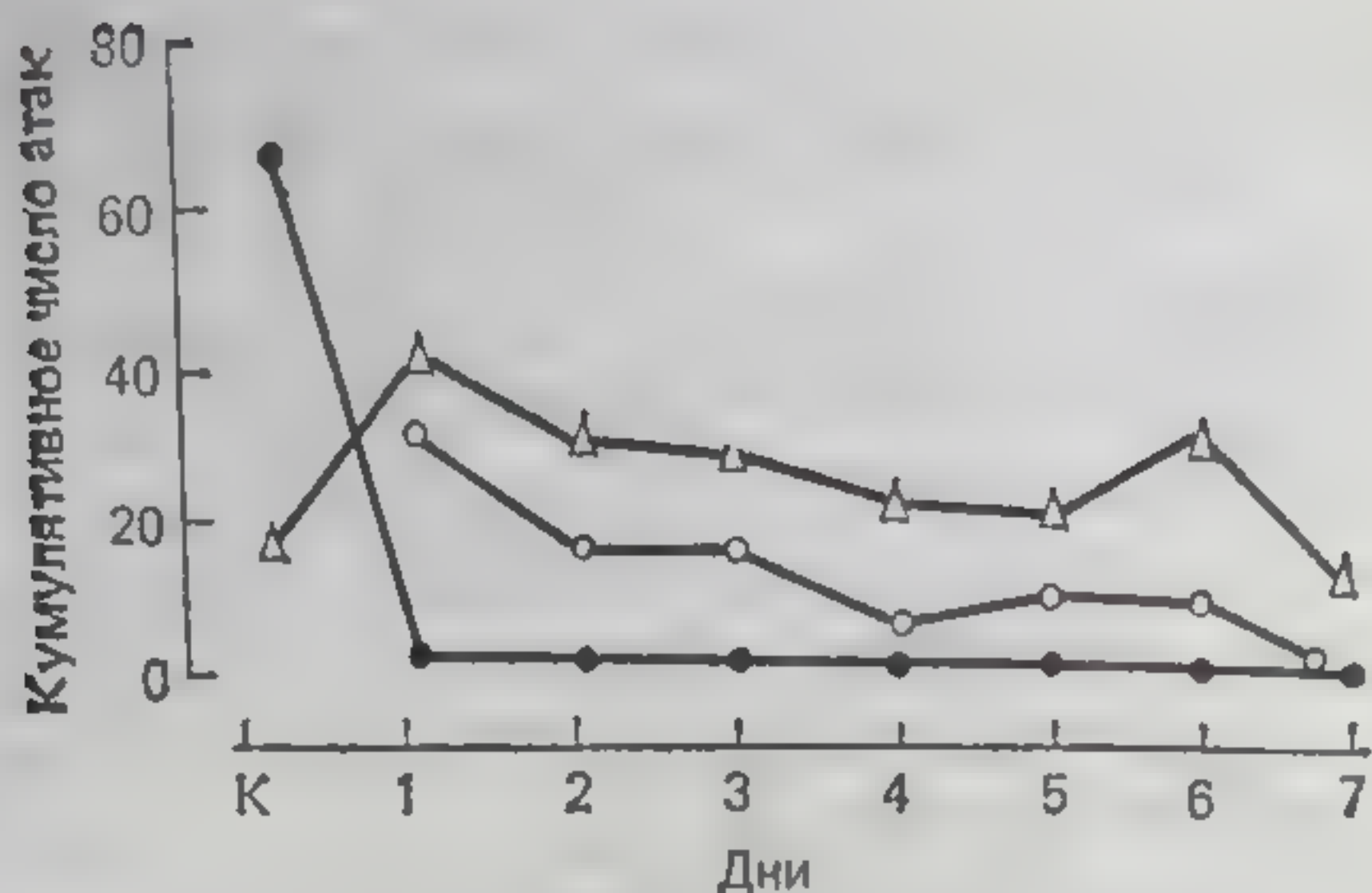


Рис. 40. Влияние введения диазепама (2,5 мг/кг) в течение 7 дней на доминантно-субординационные отношения в группах по 12 мышей.

Эффект препарата изучался через 30 мин после введения в течение 30 мин: ● — атаки доминанта; △ — атаки соперника; ○ — атаки соперника, направленные на доминанта.

В предыдущих опытах мы определили, что диазепам в большей степени, чем дроперидол и мескалин, способствовал поддержанию инертности ДС-отношений в тетрадах, поэтому было целесообразно изучение эффектов именно этого препарата в группах с большим числом особей (12) и иной иерархической структурой.

В опытах использовалось 6 групп по 12 мышей в каждой. Мыши переносились из домашней клетки в «открытое поле» размером $50 \times 50 \times 40$ см. Подстилка менялась перед каждой экспозицией. С момента формирования каждой группы и ее иерархической организации в домашней клетке проводилось три контрольных экспозиции на экспериментальной площадке. В 30-минутный временной интервал фиксировалось общее число внутривидовых контактов, число драк и погонь, их направленность, определялась иерархическая структура группы (доминант, субдоминант, подчиненные). Во всех группах формировалась парциальная иерархия. В каждой группе доминантам вводился диазепам: 2,5 мг/кг в течение 7 дней. Шесть интактных групп мышей использовали в качестве контроля (0,9 % физ. раствор по 0,1 мл на 10 г массы тела) в течение 14 дней.

Введение каждому доминанту в группах по 12 особей с парциальной иерархической структурой диазепама приводит к снижению агрессивных взаимодействий в группе (снижению общего числа атак, снижению конкурентной способности доминанта) и быстрой инверсии ДС-отношений. Атаки на доминанта со стороны соперника-субдоминанта возможны уже в первую экспозицию после введения препарата (рис. 40). Такие атаки наблюдали в первый день инъекций в 4 группах из 6, во второй день — в 5 группах из 6 и далее во всех группах.

В ригидных иерархических системах достаточно сложно получить фармакологическую дестабилизацию ДС-отношений [Poshivalov V., 1980]. В специальной серии опытов транзитивная линейная система подчинения была искусственно создана в специально подобранных группах по 3 мыши

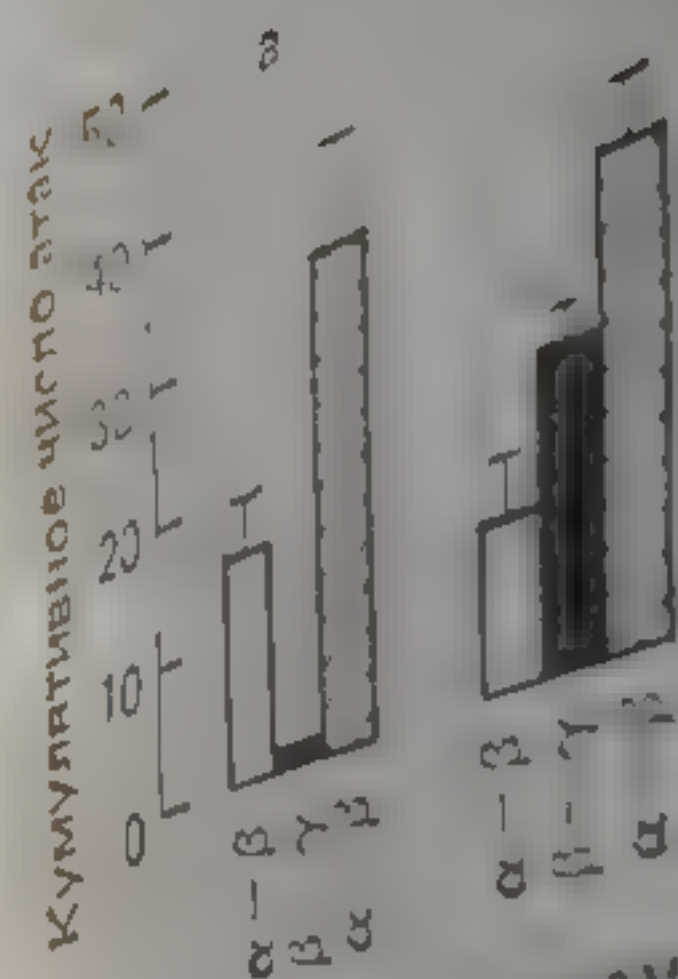


Рис. 41. Действие диазепама (2,5 мг/кг) в течение 7 дней на доминантно-субординационные отношения в группах по 12 мышей.

Рис. 42. Динамика эффектов диазепама (2,5 мг/кг) в течение 7 дней на доминантно-субординационные отношения в группах по 12 мышей.

(триадах) $\alpha - \beta - \gamma$, где α — доминант, β — субдоминант, γ — подчиненный. Введение диазепама приводит к снижению агрессивных взаимодействий в группе (снижению общего числа атак, снижению конкурентной способности доминанта) и быстрой инверсии ДС-отношений. Атаки на доминанта со стороны соперника-субдоминанта возможны уже в первую экспозицию после введения препарата (рис. 40). Такие атаки наблюдали в первый день инъекций в 4 группах из 6, во второй день — в 5 группах из 6 и далее во всех группах.

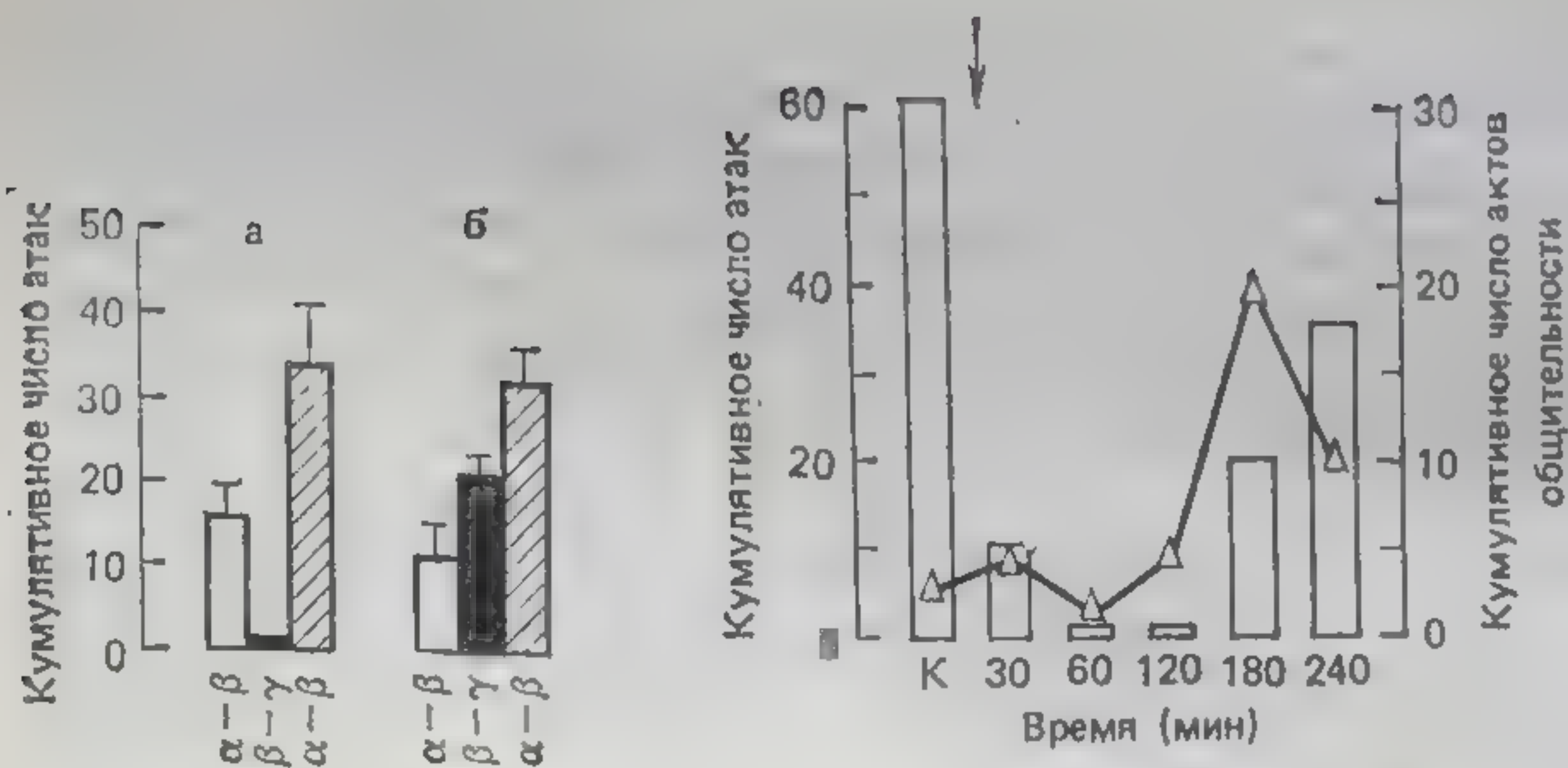


Рис. 41. Действие диазепама (а) и фенамина (б) на частоту атак в линейной триаде.

Светлые столбики — самец- α атакует самца- β ; черные столбики — взаимодействие самца- β , получавшего диазепам (а) или фенамин (б), с самцом- γ ; заштрихованные столбики — самец- α атакует самца- β , получившего вещества (а, б).

Рис. 42. Динамика эффектов гамма-ацетилен-ГАМК (100 мг/кг) на агрессию и общительность изолянтов.

Столбики — агрессия; треугольники — общительность; К — контроль; стрелка — момент введения вещества.

(триадах) α — β — γ , где каждая последующая мышь подчинялась, т. е. проигрывала в драках, предыдущей. Среднее звено этой системы (β) было объектом фармакологического воздействия. Введение фенамина (0,5 мг/кг) особи β усиливало внутривидовую агрессию в ситуации β — γ , т. е. к подчиненному животному (рис. 41) ($n = 12$, $T^A = 0$, $p < 0,05$). Однако при взаимодействии α и β особь β достоверно проигрывает α при встрече на нейтральной территории, причем активация фенамином моторной активности β провоцирует на него большее количество атак со стороны α .

Фармакологическое подавление агрессии (при повышении общительности) у особи β по отношению к особи γ при введении диазепама не вызывает инверсии ДС-отношений при взаимодействии β и α . Напротив, неспособность β достаточно быстро принимать защитные стойки, реагировать избеганием на атаки α , провоцирует на β большее количество атак (рис. 41). Таким образом, фармакологическое усиление или ослабление внутривидовой агрессии у подчиненного животного не приводит к изменению иерархической позиции среднего звена транзитивной линейной системы подчинения (β), т. е. никогда не наблюдалось атак, направленных на доминанта (α).

Различные экспериментальные построения (модели) показывают, что если доминант после фармакологического воздействия теряет агрессивность, но сохраняет способность к внутривидовой общительности и патрулированию, то его иерархическая позиция в диадах, триадах и тетрадах у мышей может некоторое время поддерживаться без открытых

конфликтов — феномен инертности ДС-отношений. Вид доминанта, запах (возможно, звуки) приобретают для подчиненных значение отрицательного условного сигнала, которого достаточно для выполнения ими реакций избегания и принятия защитных поз. В таких условиях потенциальные возможности доминанта, а они различны при введении, например, дроперидола, диазепама или мескалина, подчиненными животными правильно не оцениваются. Необходим определенный промежуток времени для того, чтобы животные уже на собственном опыте (угашение страха) убедились в неспособности доминанта поддерживать иерархическую структуру с помощью атак.

Полученные нами результаты показывают различия в эффектах диазепама, дроперидола и мескалина в зависимости от социального ранга. Эти данные могут быть поддержаны результатами опытов R. Apfelbach, J. Delgado (1974), которые показали, что введение хлордиазепоксида самцу-доминанту в группе макак не сразу приводило к снижению проявлений доминантности и утрате доминантных позиций. При наличии соперника доминант мог временно потерять под влиянием хлордиазепоксида лидирующие позиции, но введение препарата особям низшего ранга не влияло на их иерархическую позицию. Следовательно, эффект веществ в группе должен рассматриваться персонализированно в отношении иерархического положения данного животного.

Важно подчеркнуть, что скорость вызванной препаратами инверсии ДС зависит не только от специфических особенностей самого препарата (нейролептик, транквилизатор, психодислептик и т. п.), но в значительной мере определяется характером иерархической организации. В группах с деспотическим типом организации скорость инверсии ДС под влиянием диазепама медленнее, а с парциальным типом быстрее, поэтому одно и то же воздействие (угнетение агрессии) может иметь качественно и количественно различные эффекты на популяционном (групповом) уровне оценки эффектов. Это положение, на наш взгляд, является принципиальным при обсуждении вопросов фармакологического контроля поведения группы.

Однако психотропные средства в различной степени способны вызывать инверсию ДС-отношений и, соответственно, в разной степени поддерживать уже установившиеся отношения (ДС-инертность). Эти фармакологические свойства веществ могут быть полезными, а поведенческие показатели можно использовать в качестве самостоятельных индикаторов избирательности действия препаратов на определенные виды внутривидового поведения (в частности, агрессивное), а также для оценки нормализующего действия психотропных средств.

Внимание фармакологов к регуляции внутривидовых с теоретической необходимостью, агрессивности и зловредных аспектов нейродинамики. Специфическая видового поведения с помощью средств возможна в то время нейробиологические, с его интеграции. В то время фармакологических, не направленности действия фармакологическом а внутривидового поведения.

В силу эмоциональности агрессия и защита привлекали большое внимание, внутривидовая агрессия рассматривалась фармакологическими элементами. Это привело к использованию различных средств (Valzelli L., 1967) с точки зрения фармакологического эффекта был достигнут лишь как один из фармакологических важных факторов.

В настоящее время в отделении внутривидовой агрессии изменениями в остроте, холеричности, Изложение сведений в целом является активным содействием к изучению, что основными фармакологическими

ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ВНУТРИВИДОВУЮ АГРЕССИЮ, ЗАЩИТУ И ОБЩИТЕЛЬНОСТЬ

Внимание фармакологов, физиологов и этологов к проблеме регуляции внутривидового поведения связано не только с теоретической необходимостью изучения механизмов общительности, агрессии и защиты, но также с целым рядом прикладных аспектов нейро- и психофармакологии, биологии, генетики. Специфическая и направленная регуляция внутривидового поведения с помощью нейрофармакологических средств возможна в том случае, если приблизительно понятны нейрохимические, физиологические и другие механизмы его интеграции. В то же время использование самих нейрофармакологических, нейрохимических средств определенной направленности действия позволяет анализировать в нейрофармакологическом аспекте механизмы отдельных форм внутривидового поведения.

В силу эмоциональной насыщенности, экспрессивной яркости агрессия и защита как формы агонистического поведения привлекали большее внимание исследователей, чем, например, внутривидовая общительность. Очень часто агрессия рассматривалась фармакологами изолированно, вне связи с другими элементами поведения, в том числе с общительностью. Это привело к тому, что большинство фармакологических средств можно было записать в категорию антиагрессивных [Valzelli L., 1973], однако без определения того, какой ценой, с точки зрения внутривидовой значимости, этот эффект был достигнут. Мы полагаем, что агрессия в рамках фармакологических исследований должна рассматриваться лишь как один из элементов среди других таких же биологически важных форм внутривидового поведения.

В настоящее время не ясно, в какой мере ухудшение или улучшение отдельных элементов агонистического поведения и внутривидовой общительности может быть обусловлено изменениями в основных нейромедиаторных системах (кахоламинергических, серотонинергических, ГАМК-ергических, холинергических).

Изложение сведений об изменениях во внутривидовом поведении в целом как функции от фармакологической модуляции активности основных нейромедиаторных систем является основным содержанием данного раздела. Следует отметить, что изучение конкретных механизмов внутривидовой общительности, агрессии и защиты, а также способов их фармакологической регуляции в условиях взаимодействия

большой группы животных, как это следует из предыдущего изложения (гл. 3), представляется достаточно сложным из-за взаимодействия многих переменных, множественной реципрокности отношений животных, которые необходимо контролировать. Более адекватной поставленной задаче является экспериментальная ситуация взаимодействия животных в паре. Эти условия (модель) позволяют избежать множественной реципрокности отношений между животными, снижают вариабельность появления различных форм поведения, позволяют более четко регистрировать отдельные элементы общительности, агрессии, защиты. Если для выявления эффектов психотропных средств на иерархические, внутригрупповые отношения (популяционный уровень), безусловно, адекватны модели одновременного взаимодействия нескольких животных (см. гл. 3), то для выявления участия отдельных нейромедиаторных систем в контроле определенных видов внутривидового поведения (агрессия, защита, общительность), механизмов действия веществ больше подходит экспериментальная ситуация, включающая минимальное количество взаимодействующих животных, с оценкой поведения на уровне отдельной особи.

Поэтому в дальнейшем будут анализироваться эффекты веществ и механизмы их действия именно на модели взаимодействия двух животных.

ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ В КОНТРОЛЕ ВНУТРИВИДОВОЙ АГРЕССИИ, ЗАЩИТЫ И ОБЩИТЕЛЬНОСТИ

Мало известно об участии гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в регуляции сложных форм поведения, в частности внутривидового. Не ясно, в какой мере облегчение или торможение ГАМК-ергической передачи может быть специфически связано с усилением или угнетением внутривидовой общительности, агрессивного и полового поведения, а также различных форм индивидуальной активности. Полностью отсутствуют какие-либо нейрофармакологические данные об участии ГАМК в интеграции внутривидовой общительности, поэтому этот вопрос требует специального рассмотрения. В то же время вовлечение системы ГАМК в регуляцию агрессивного поведения в последние годы интенсивно изучалось. Однако проведенные исследования преимущественно касались межвидовой агрессии [Mandel P. et al., 1981], агрессии, вызванной болью [Puglisi-Allegra S. et al., 1981]. Проблема выглядит очень запутанной, если агрессивное поведение рассматривается исследователями только в связи с ее финальным поведенческим выражением (атаки, удары, укусы), без соотнесения с контекстом конкретной экспериментальной ситуации, например: агрессия между

самцами, материнская агрессия, агрессия хищника, агрессия, вызванная болью, и т. п. Каждая форма агрессивного поведения специфически включается в определенный поведенческий контекст и имеет собственную нейрохимическую организацию, поэтому, на наш взгляд, обсуждение этой проблемы должно проводиться в рамках конкретного вида агрессивного поведения, конкретных моделей взаимодействия животных.

Наиболее перспективной в теоретическом и прикладном аспектах является модель поведения животных, длительно содержавшихся в изоляции от сородичей [Пошивалов В. П., 1973, 1976; Вальдман А. В., Пошивалов В. П., 1980; Valzelli L., 1973; De Feudis F., 1979]. Этологический анализ взаимодействия изолированных мышей показывает, что у этих животных имеются комплексные изменения в поведении, среди которых симптомы «растормаживания» поведения прежде всего заметны: гиперреактивность, гиперподвижность, высокая агрессивность, дефицит общительности. Вполне вероятно, что эти явления связаны с дефицитом тормозных систем, в частности ГАМК. Ряд исследований, касающихся нейрохимии мозга изолированных мышей, дает основания поддерживать эту точку зрения [De Feudis F., 1979; Earley C., Leonard B., 1977].

Если эта точка зрения верна, то усиление ГАМК позитивных влияний должно приводить к снижению гиперреактивности и агрессивности. Действительно, как показывают наши опыты [Poshivalov V., 1981b; Valdman A., Poshivalov V., 1983], компенсация дефицита ГАМК путем прямой активации ГАМК-рецепторов агонистами ГАМК (мусцимол 0,2—0,5 мг/кг) усиливает у изолированных мышей внутривидовую общительность, понижает атаки. Однако мусцимол не угнетает в указанных дозах агрессивное поведение полностью, остаются интактными поведенческие проявления угрозы (табл. 10). Увеличение дозы мусцимола до 1 мг/кг вызывает неизбирательное угнетение агрессивного поведения, депрессию индивидуальной активности. Высокое сродство мусцимола к ГАМК-рецепторам *in vitro* не гарантирует эффективности препарата на поведенческом уровне как средства, достаточно избирательно компенсирующего дефицит ГАМК. С другой стороны, следует учитывать возможность существования множественных ГАМК-рецепторов, на которые мусцимол может действовать неодинаково. A. Guidotti и соавт. (1978) выделяют ГАМК-2 (с высоким аффинитетом) и ГАМК-1 (с низким аффинитетом) места связывания ГАМК. N. Bowery и соавт. (1980) полагают, что существуют особые ГАМК-рецепторы, не чувствительные к биккуллину, агонистом которых является баклофен. J. Mattila (1981) предполагает наличие еще одного типа ГАМК-рецеп-

Таблица 10

Этологический профиль ГАМК-позитивных средств у изолированных мышей

Категории и элементы поведения	Контроль к мусци- молу	Мусцимол (30 мин), дозы (мг/кг)			Контроль к ГА-ГАМК	ГА-ГАМК (2 ч), дозы (мг/кг)			ГА-ГАМК 75 мг/кг + ПТ 1 мг/кг	ГА-ГАМК 50 мг/кг + ДЗ 1 мг/кг
		0,2	0,5	1		50	75	100		
Внутривидовое:										
агрессия:										
атаки	0,210	0,111 *	0,019		0,322	0,174 *	0,042	0,016	0,238 *	0,056
угроза	0,066	0,065 *	0,051	0,023	0,116	0,037	0,024	0,065 *	0,067 *	0,052
общительность:										
обнюхивание тела	0,009	0,051 *	0,108 *	0,062	0,010	0,103 *	0,168 *	0,016	0,091 *	0,182 *
обнюхивание носа	0,004	0,001						0,012		
обнюхивание гениталий	0,036	0,048	0,043	0,003	0,032	0,088 *	0,061		0,067	0,083 *
защита:										
боковая стойка				0,060				0,049		
вертикальная				0,017				0,012		
амбивалентность:										
вибрация хвостом	0,103	0,064	0,042	0,026	0,081	0,088	0,032	0,028	0,064	0,033
Индивидуальное:										
локомоция	0,175	0,171 *	0,137 *	0,126 *	0,163	0,182 *	0,291 *	0,196 *	0,282 *	0,208 *
ПЗЛ	0,071	0,170 *	0,120 *	0,010	0,091	0,083	0,095	0,036	0,062	0,087
чистка	0,110	0,037	0,006		0,075	0,074	0,038	0,008	0,045	0,066
сидит	0,192	0,272 *	0,488 *	0,665 *	0,102	0,163 *	0,241 *	0,549 *	0,069	0,223 *

Примечание. В таблице указаны статистические вероятности (частоты) появления актов, (*) — различия достоверны, $p < 0,05$. В скобках указано время оценки эффектов препарата после его введения. ПТ — пикрогексин (30 мин); ДЗ — диазепам (30 мин); ГА-ГАМК — гамма-ацетилен-ГАМК; ПЗЛ — поднятия на задние лапы.

торов, которые не
пикрогексину.
Более селективны
путь ингибиторов
ГЛМК-трансаминаз
(ГА-ГАМК) вызыв
бирательное, актив
агрессии и актив
рис. 42). В опытах
что другой ингиби
та — тоже тормози
чивает содержание
P. Mandel (1980)
тор ГАМК-Т) в до
изолированных мы
фектом обладал т
нижеготовая кисло
работах ничего не
щительности живо
Следует отметить
уровня ГАМК в
сивное поведение
ливаться [Попов
lov V., 1983], что
компенсаторных
агрессивного по
ГАМК-Т), а так
уровня ГАМК в
давления агресс
рис. 42).
Разную степе
тельности у изо
ак M. et al. (Roshi
Причины такой
изолянтов требу
обзорные работы
казано, что спосо
мышей по способ
личие от сравне
низкие уровни Г
у агрессивных Г
аутамат-декариб
1979]. Все эти

торов, которые не чувствительны ни к бикикуллину, ни к пикротоксину.

Более селективное восполнение дефицита ГАМК достигается путем блока разрушения ГАМК при использовании ингибиторов ферментов деградации ГАМК (например, ГАМК-трансаминазы — ГАМК-Т). Гамма-ацетилен-ГАМК (ГА-ГАМК) вызывает в дозе 50—100 мг/кг достаточно избирательное, но непродолжительное (2—3 ч) снижение агрессии и активацию общительности (см. табл. 10, 12, рис. 42). В опытах J. Da Vanzo, M. Sydow (1979) показано, что другой ингибитор — ГАМК-Т-аминоокснуксусная кислота — тоже тормозит агрессию мышей и одновременно увеличивает содержание ГАМК в мозге. S. Puglisi-Allegra, P. Mandel (1980) показали, что натрия вальпроат (ингибитор ГАМК-Т) в дозах 200—300 мг/кг подавляет агрессию у изолированных мышей линии DBA/2, причем сходным эффектом обладал также ингибитор обратного захвата ГАМК нипекотовая кислота в дозах 125—250 мг/кг. Однако в этих работах ничего не сказано об изменении внутривидовой общительности животных.

Следует отметить, что ко времени стабилизации высокого уровня ГАМК в ЦНС, вызванного ГА-ГАМК (4 ч), агрессивное поведение изолянтов начинает постепенно восстанавливаться [Пошивалов В. П., 1981a, Valdman A., Poshivalov V., 1983], что свидетельствует о быстром включении компенсаторных механизмов, обеспечивающих интеграцию агрессивного поведения в новых условиях (т. е. блока ГАМК-Т), а также о том, что только одного повышения уровня ГАМК в ЦНС недостаточно для эффективного подавления агрессии на достаточно длительное время (см. рис. 42).

Разную степень подавления агрессии и повышения общительности у изолянтов проявляют аналоги ГАМК (фенибут, фепирон) [Poshivalov V., 1981b], оксибутират-натрия [Krsiak M. et al., 1981], а также психотропные средства, имеющие ГАМК-позитивные компоненты действия (диазепам). Причины такой эффективности ГАМК-позитивных средств у изолянтов требуют особого рассмотрения. Следует отметить обзорные работы [De Feudis F., 1978, 1979], в которых показано, что способность связывания ГАМК тяжелой синаптической фракцией была ниже в мозге изолированных мышей по сравнению со сгруппированными. Кроме того, в отличие от сгруппированных мышей, у изолянтов обнаружены низкие уровни ГАМК в стриатум, в гиппокампе, миндалине и обонятельных луковицах [Earley C., Leonard B., 1977]. У агрессивных изолянтов обнаружено снижение активности глутамат-декарбоксилазы в мозге [Blindermann J. et al., 1979]. Все эти данные свидетельствуют о патогенетической

Таблица 11

Этиологический профиль активности ГАМК-негативных средств у изолянтов

Категории и элементы поведения	Контроль к ТСК и ПТ	Тиосемикарбазид (ТСК, 1 ч)		Пикротоксин (ПТ, 15 мин), 1 мг/кг	Контроль к БК	Бикукуллин (БК, 15 мин), 1 мг/кг
		1 мг/кг	3 мг/кг			
Внутривидовое:						
агрессия:						
атаки	0,162	0,273 *	0,269 *	0,314 *	0,288	0,254 *
угроза	0,110	0,048	0,049	0,130 *	0,126	0,128 *
общительность:						
обнюхивание тела	0,007	0,004	0,002	0,007	0,012	0,011
обнюхивание носа	0,009	0,008		0,000	0,007	0,002
обнюхивание гениталий	0,009	0,010	0,013	0,000	0,022	
половое поведение:						
попытка садки		0,021				
садка		0,003	0,003			
амбивалентность:						
вибрация хвостом	0,073	0,075	0,053	0,093	0,081	0,118 *
Индивидуальное:						
локомоция	0,162	0,168 *	0,204 *	0,152 *	0,170	0,124 *
ПЗЛ	0,092	0,103 *	0,114 *	0,067	0,089	0,064
чистка	0,098	0,067	0,078	0,065	0,076	0,010
сидит	0,164	0,141 *	0,130 *	0,134 *	0,185	0,278 *
ОР	2,56	36 +	36 *			

Примечание. ОР — общая реактивность. Другие примечания см. табл. 10.

роли дефицита ГАМК в мозге у изолянтов в генезе их агрессивного поведения и симптомов «растормаживания поведения», а также о том, что повышение уровня ГАМК в мозге изолянтов может в определенных пределах нормализовать поведение.

Если дефицит ГАМК у изолянтов усугубляется фармакологически (при использовании ГАМК-негативных средств), то это приводит к обострению агрессивного поведения (если оно не было максимально выраженным). Так, например, в наших опытах было показано, что неконкурентный антагонист ГАМК пикротоксин (1 мг/кг) через 30—60 мин после введения увеличивает вероятность атак и вызывает дальнейшее понижение внутривидовой общительности (табл. 11 и 12). Другой ГАМК-антагонист (конкурентного типа) бикукуллин (0,5 мг/кг, 15 мин после введения) увеличивает количество атак на партнера, а повышение дозы до 1—1,5 мг/кг приводит к снижению агрессии и резкому подавлению внутривидовой общительности (рис. 43.).

Не все антагонисты ГАМК-рецепторов вызывают агрессивное поведение. Например, ингибитор синтеза ГАМК в дозах, вызывавших агрессивное поведение, не вызывал в дозе 1 мг/кг садок на самца. Такое поведение при введении дозы до 3 мг/кг вызвала моторная активность (табл. 11). Некоторые ГАМК-рецепторы ГАМК, в частности глицин, способны вызывать агрессивное поведение (S. et al., 1981).

Таким образом, в условиях эксперимента у агрессивных животных усугубление его внутривидовой общительности

Этиологический

Препараты

Пикротоксин
Бикукуллин
Тиосемикарбазид
Мусцимол
Гамма-ацетил-
ГАМК (ГА-ГАМК)
ГА-ГАМК +
Диазепам
ГА-ГАМК +
Пикротоксин

Примечание. В таблицах обозначены (▲ и ▼) категории поведения, в которых отмечены эффекты

Не все антагонисты ГАМК действовали одинаково; например ингибитор ГДК тиосемикарбазид в дозах 1—3 мг/кг усиливал агрессию и подавлял общительность, но также вызывал в дозе 1 мг/кг попытки садок на самца (гомосексуальное поведение). С повышением дозы до 3 мг/кг усиливалась моторная активность и этот эффект снижался (см. табл. 11). Некоторые ингибиторы ГДК, в частности, d-l-аллилглицин, способны вызывать агрессию у ранее неагрессивных мышей [Puglisi-Allegra S. et al., 1981].

Таким образом, несмотря на некоторые отличия в деталях поведенческих эффектов, компенсация дефицита ГАМК у агрессивных животных приводит к снижению агрессии, а усугубление его (в определенных пределах) ведет к возрастанию внутривидовой агрессии изолянтов. Что касается внутривидовой общительности, то ГАМК-позитивные сред-

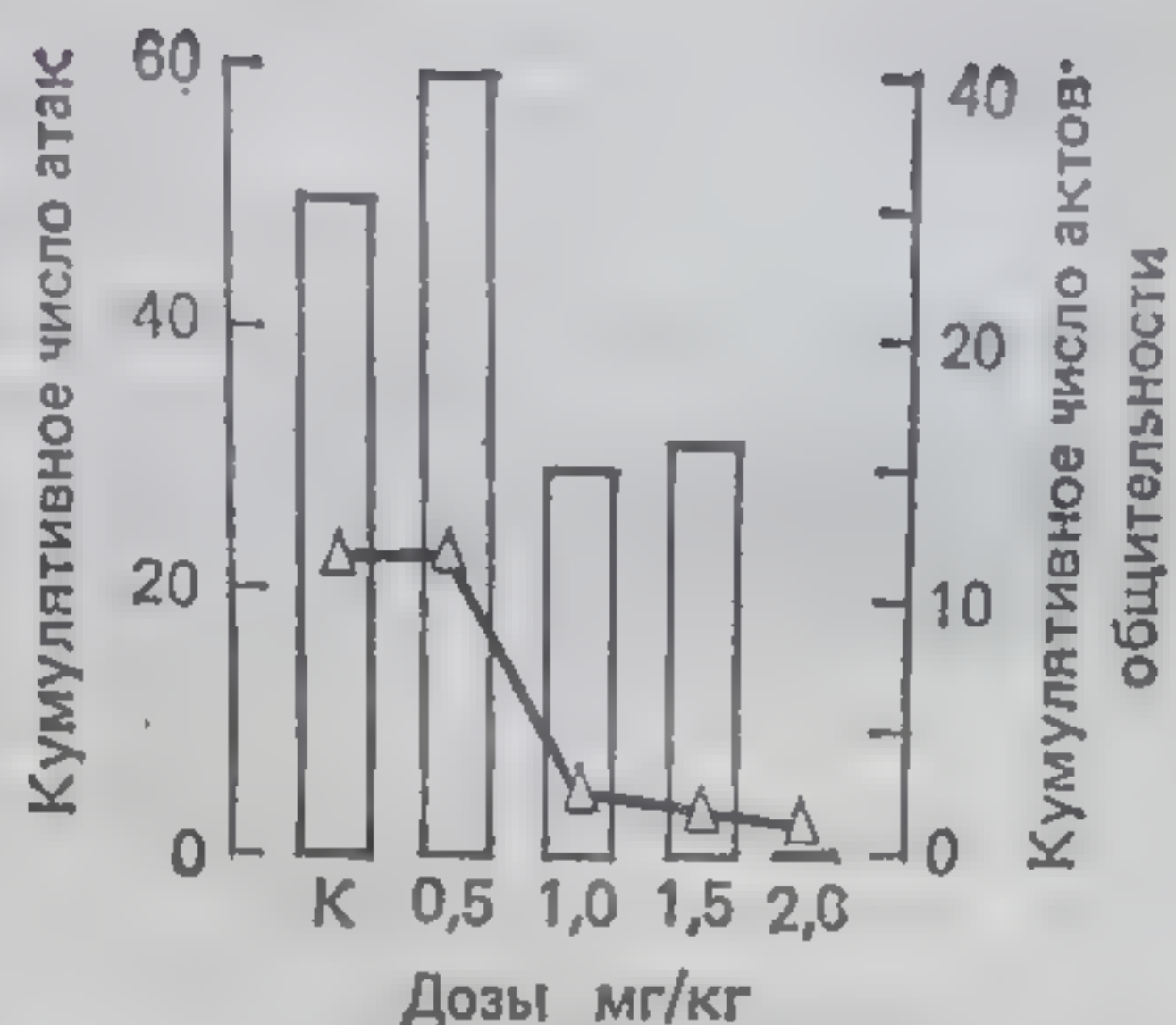


Рис. 43. Действие бикуккуллина на агрессию и внутривидовую общительность изолянтов.

Обозначения, как на рис. 42.

Таблица 12

Этологический профиль активности ГАМК-ергических средств

Препараты	Дозы (мг/кг, вноб)	Время оценки эффекта (ч)	Внутривидовое поведение					Индивидуальное поведение		Общая реактивность	Примечание
			Агрессия	Общительность	Защита	Половое	Амбивалентность	Динамичное	Статичное		
Пикротоксин	1	0,5	▲	▼		▽	▽△	△		н.	ГС
Бикуккуллин	0,5	0,25	△	▽			▽	△		н.	
	1,0	0,25	▼	▼			▽△	▽		н.	
Тиосемикарбазид	1	0,5	▲	▼		△ ГС	▽	△	△	▲	
	3	0,5	▲	▼			▽	△	▽	▲	
Мусцимол	0,2	0,5	▼	△			▽	▲		н.	
	0,5	0,5	▼	▲			▽		▲		
	1	0,5	▼	▼	▲	▽	▼	▽	▲	н.	
Гамма-ацетилен-ГАМК (ГА-ГАМК)	50	2	▼	△			▽	△		н.	
	75	2	▼	▲			▽	△	△		
	100	2	▼	▽	△		▽		▲	н.	
ГА-ГАМК + Диазепам	50	3					▼			н.	
ГА-ГАМК + Пикротоксин	1	0,5	▼	▲			▼	△	△	н.	
	75	3								н.	
	1	0,5	▲	△▽				▲			

Примечание. Разность статистических вероятностей появления отдельных категорий поведения (контроль — препарат) указана условными знаками: △ — увеличение, ▽ — снижение; достоверные изменения при $p < 0,05$ по T^Δ-критерию Вилкоксона обозначены (▲ и ▼). ГС — гомосексуальное поведение; н. — не определялась. Детали оценки эффектов см. табл. 4.

ства, в том числе аналоги ГАМК, с большей или меньшей избирательностью способствуют ее активации. Однако эта активация в меньшей степени выражена, чем у производных бензодиазепинов (диазепам, медазепам), имеющих ГАМК-позитивные компоненты действия. Известно, что ГАМК-рецепторы были выделены также как компонент ГАМК-бензодиазепинового комплекса [Guidotti A. et al., 1978; Costa E. et al., 1976, 1978]. Возможно, что ГАМК-компонент в действии бензодиазепинов связан с подавлением агрессии и проявлениями седации, а чисто бензодиазепиновый — с активацией внутривидовой общительности [Пошивалов В. П., 1981б].

Наблюдающееся у изолянтов в контрольных опытах снижение внутривидовой общительности может быть связано с меньшим числом бензодиазепиновых рецепторов, чем у животных, содержащихся в группе. E. Essman, L. Valzelli (1981) уточнили, что у агрессивных изолянтов количество бензодиазепиновых рецепторов 1-го типа (с высоким аффинитетом к триазолпиридазину и бензодиазепинам, «анксиолитические») уменьшается в коре головного мозга, а 2-го типа (с низким аффинитетом к триазолпиридазину и высоким — к БДЗ) — в промежуточном мозге и мозжечке.

Действительно ли дело только в количественных рецепторных отношениях? Этот вопрос требует дальнейшей разработки, в частности в аспектах изучения аффинности БДЗ-рецепторов [Petkov V., Yanev S., 1982] и возможных конкурентных отношений эндогенного лиганда БДЗ с экзогенными веществами за БДЗ-рецептор.

Защита и агрессия — это две тесно связанные в функциональном отношении формы агонистического поведения; возможно, что степень их подавления в значительной мере зависит от степени воздействия на те или иные компоненты ГАМК-бензодиазепинового комплекса. В отношении ГАМК-компонентов защитного поведения, на наш взгляд, следует конкретизировать два важных момента. Первый касается эффектов ГАМК-агонистов у агрессивных животных — это воздействие блокирует агрессию, но на этом фоне при различного рода внешних провокациях можно добиться защитного поведенческого ответа (иногда неспецифического — отталкивание, вздрагивание, уход) [Пошивалов В. П., 1982а]. Второй касается воздействия ГАМК-агонистов на тревожных или подчиненных животных (для которых защита — типичная форма поведения); в этом случае М. Krsiak и соавт. (1981) получили подавление защиты в тех же дозах, что и подавление атаки у агрессивных животных, как для аминоксиксусной кислоты (3 мг/кг), так и для натрия вальпроата (100 мг/кг).

Вопрос о преиму
иные мотиваци
твое и т. п.) уже
критич. проблемы —
мотиваций (их «экс
состоятся качества
ного вызвать актив
систем. Интенсивн
фактор — может ит
веществ, поэтому эм
защиты должна
и можно что-нибудь
и, многие нейрофа
своими свойствами
иные больших энер
атаку), однако, ко
ей ответ невозмо
сам возможным п
защиты от высок
талкивание партис
примитивной защ
ГАМК-агонистов.

Внутривидовое
Роль катехола
личных форм внут
и защиты, расс
ман А. В., 1980;
Miczek K., Ваггу
что катехолами
поведение (внут
лась) через воз
чем основной ак
гических (НА)
системах [Нью
ликетс Л. Х., 19

В опытах на крысах R. Rodgers, A. Depaulis (1982) показали принципиальное вовлечение ГАМК-ергических механизмов в вызванную электростимуляцией лап «защитную» драку. Авторы показали, что наиболее эффективным и избирательным действием в отношении поведенческих проявлений защиты обладали ГАМК-агонисты: гамма-винил-ГАМК (100—200 мг/кг) и мусцимол (0,25 мг/кг). Характерно, что натрия вальпроат (100—200 мг/кг) не оказывал достоверного влияния на проявления защиты на модели «защитной» драки крыс.

Вопрос о преимущественном воздействии веществ на те или иные мотивационные механизмы (агрессию, защиту, половое и т. п.) уже много лет дискутируется. Сложность решения проблемы — в сравнимости по степени выраженности мотиваций (их «энергетической насыщенности» у субъекта), соотношений качеств реципиента и свойств стимула, способного вызвать активацию соответствующих мотивационных систем. Интенсивность процесса — чисто количественный фактор — может играть важную роль в конечном эффекте веществ, поэтому эквивалентность степени агрессии и степени защиты должна анализироваться, так как без этого вряд ли можно что-нибудь выяснить определенно. С другой стороны, многие нейрофармакологические средства с психодепрессивными свойствами способны блокировать активные, требующие больших энергетических затрат механизмы (например, атаку), однако, когда в силу действия веществ такой активный ответ невозможен, животные прибегают к другим любым возможным по энергетическому обеспечению способам защиты от высокопорогового стимула — вздрагивание, отталкивание партнера, уход, уползание и т. п. Эти формы примитивной защиты достаточно резистентны к действию ГАМК-агонистов.

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИВИДОВОЙ АГРЕССИИ, ЗАЩИТЫ И ОБЩИТЕЛЬНОСТИ

Роль катехоламинергических систем в интеграции различных форм внутривидового поведения, в основном агрессии и защиты, рассматривалась во многих обзорах [Вальдман А. В., 1980; Eichelmann B., 1979; Moyer K., 1976, 1976a; Miczek K., Baggu H., 1976]. Почти все авторы констатируют, что катехоламины вовлекаются в агрессивное и защитное поведение (внутривидовая общительность не анализировалась) через возбуждающие или тормозные механизмы, причем основной акцент ставится на изменениях в норадренергических (НА) и дофаминергических (ДА) синаптических системах [Ильюченко Р. Ю., 1972; Анохина И. П., 1975; Алликметс Л. Х., 1976].

Прежде всего следует отметить, что реализация внутривидовой агрессии, несомненно, зависит от состояния катехоламинергических рецепторных систем. В условиях длительной изоляции развивается повышение чувствительности катехоламинергического рецепторного аппарата к действию агонистов НА и ДА [Welch B., Welch A., 1969]. В наших опытах на изолированных мышах было выявлено, что эти животные более чувствительны к центральным эффектам симпато- и адреномиметиков, чем животные, содержащиеся в сообществе. Введение изолянтам малых доз фенамина (0,5 мг/кг), кокаина (1 мг/кг) потенцирует агрессию и резко понижает другие формы внутривидового поведения. Увеличение дозы фенамина до 3—5 мг/кг, а кокаина — до 5—10 мг/кг вызывает патологический поведенческий синдром «агрессия — стереотипия» [Пошивалов В. П., 1978в, 1979а].

Длительная изоляция вызывает у животных инверсию эффектов, вызванных большими дозами фенамина, провокацию драки у сгруппированных мышей и угнетение ее у изолянтов. У пугливых изолированных мышей апоморфин в низкой дозе (0,2 мг/кг) стимулировал агрессивное поведение [Krsiak M. et al., 1981]; высокие дозы агониста ДА-рецепторов апоморфина (10—20 мг/кг) вызывали блок агрессивного поведения [Hodge G., Butcher L., 1975]. Эта инверсия эффектов НА- и ДА-позитивных средств в большой мере может быть обусловлена гиперсенситивностью рецепторного аппарата. Повышенная чувствительность рецепторов у изолянтов, по мнению В. Welch, A. Welch (1969), может быть связана с их адаптацией к пониженному содержанию КА, вызванному истощением КА в условиях стресса, внутривидовой конфронтации и длительной изоляции. Понижение скорости обмена катехоламинов — низкая скорость синтеза, освобождения и кругооборота КА у агрессивных изолянтов — обуславливает меньшее снижение КА у этих животных по сравнению со сгруппированными после введения ингибитора тирозингидроксилазы d-l-метил-р-тирозина.

Фармакологические манипуляции, направленные на снижение гиперчувствительности КА-рецепторов, должны приводить к нормализации поведения и снижению агрессии. В последние годы появились сообщения о том, что пролонгированное введение антидепрессантов может снижать чувствительность адренергических рецепторов. В наших опытах [Пошивалов В. П., 1978в] было показано, что острое введение имипрамина агрессивным изолированным мышам в дозах 10—20 мг/кг понижает агрессию, увеличивает некоторые формы общительности (груминг тела), но это происходит на фоне сниженного индивидуального поведения. В опытах А. Delini-Stula, A. Vassout (1981) имипрамин и кломипрамин при пролонгированном введении снижали агрессию

у социально-депривированных мышей линии NMRI. Четкая выраженность антиагрессивного эффекта наблюдалась так же у амитриптилина и мапротилина, причем мапротилин был эффективен как при длительном введении, так и при остром.

Снижение агрессии у изолянтов в условиях восстановления нормальной чувствительности НА- и ДА-рецепторов предлагается использовать в качестве теста для оценки новых антидепрессантов [Delini-Stula A., Vassout A., 1981].

Многие авторы показали [Hodge G., Butcher L., 1975; Miczek K., Barry H., 1976], что блок НА- и ДА-рецепторов приводит к подавлению внутривидовой агрессии, что явилось одним из оснований для утверждения, что НА- и ДА-системы имеют принципиальное значение в интеграции агрессивного поведения. Однако антиагрессивное действие антагонистов НА- и ДА-рецепторов, как показывает этологический анализ [Пошивалов В. П., 1974], не избирательно; оно сопровождается рядом других депримирующих эффектов как на внутривидовое, так и на индивидуальное поведение, так как катехоламины имеют множественные функции в ЦНС. Поведенческие эффекты галоперидола (в том числе антиагрессивный), видимо, обусловлены достаточно сложной картиной воздействия [Cools A., Van Rossum J., 1980] на центральную ДА-активность: прямым подавлением постсинаптической активности на уровне неостриатных ДАе (не чувствительных к дигидроксифениламиноимдазолу — ДФИ)-рецепторов и усилением постсинаптической активности мезолимбических ДАі (чувствительных к ДФИ)-рецепторов путем прямого блокирующего действия мезолимбических α -НА-рецепторов [Cools A. et al., 1976; Colls A., Van Rossum J., 1980], которые контролируют функции ДАі-рецепторов. До сих пор не имеется доказательств, что ДАе — ДАі-рецепторы прямо относятся к так называемым ДА1 (ассоциированным с ферментом аденилатциклазой) и ДА2 (не связанным с ферментом). Данные о мезолимбических α -подобных НА-рецепторах, которые регулируют ДА-активность на уровне мезолимбических ДАі, но не ДАе-неостриатных рецепторов, показывают адаптационные изменения этих рецепторов во время подострых инъекций апоморфина или галоперидола [Cools A., Van Rossum J., 1980]. Возможно, концепция ДАе — ДАі-рецепторов поможет понять механизмы развития гиперчувствительности рецепторов к апоморфину в условиях продолжительной изоляции.

Длительное введение в наших опытах галоперидола изолированным мышам, а затем его резкая отмена, приводили к максимальному повышению внутривидовой агрессии и снижению общительности. Это свидетельствует о том, что эта

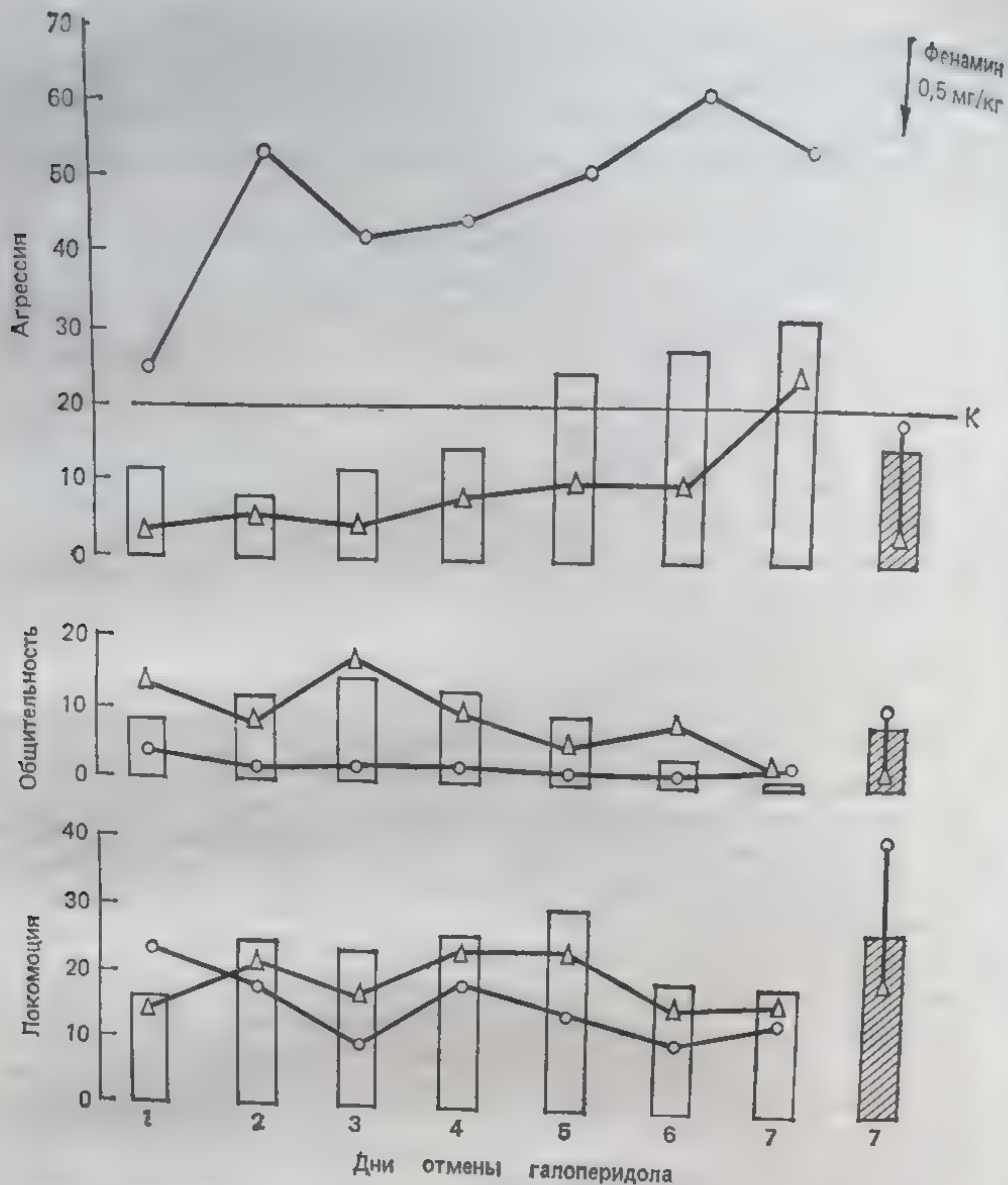


Рис. 44. Динамика поведения изолированных мышей в период развития гиперчувствительности дофаминергических и норадренергических рецепторных систем после отмены галоперидола и эффект фенамина.

Галоперидол вводили 27 сут в нарастающих дозах от 1 до 5 мг/кг (график введения см. рис. 48). Столбики — средние значения кумулятивных чисел актов; кружки — значение показателей у высокоагрессивных после отмены галоперидола изолянтов; треугольники — у низкоагрессивных; К — средние контрольные значения агрессии

процедура усиливает вызванную изоляцией гиперчувствительность ДАе- α — НА-рецепторных систем (рис. 44).

Временное истощение центральных НА-систем, вызванное 6-ОНДА, провоцирует «синдром НА-гиперчувствительности» у крыс, проявляющийся поведенческой гиперреактивностью, гиперподвижностью и повышением чувствительности к фенамину. G. Ellison, K. Bryan (1976) отметили, что указанные поведенческие изменения и реакция на фенамин после введения 6-ОНДА характерны в период восстановления именно для изолированных крыс, а у сгруппированных

Этологическая

категории и элементы поведения

В. триггеровое:
агрессия:
атаки
преследование
угроза
общительность:
обнюхивание тела
обнюхивание носа
груминг загривка
обнюхивание гениталий
защита:
боковая стойка
отступление
амбивалентность:
вибрация хвостом
индивидуальное:
локомоция
подъемы на задние лапы
чистка, груминг
сидение
ОР

* (+) или (—) у верность разностей статистического обозначения (в базисной реактивности в данной графе значений, полученных в

животных таких же 6-ОНДА и условия друг друга.

Казалось бы, что пранолол нормализует специфического волю, хотя и подавляет контакты между пассивными характеристиками. Реализация торсию возможна, ка

Таблица 13

Этологический профиль активности пропранолола *

Категории и элементы поведения	Пропранолол, (1 мг/кг), 30 мин	Пропранолол * (1 мг/кг) — контроль (0,9% изотонический раствор), 30 мин	Пропранолол (2,5 мг/кг), 30 мин	Пропранолол ** (2,5 мг/кг) — контроль (0,9% изотонический раствор), 30 мин
<i>Внутривидовое:</i>				
агрессия:				
атаки	0,089	—0,272°	0,038	—0,323°
преследование	0,017	—0,039	0,000	—0,056
угроза	0,028	+0,023	0,044	+0,040
общительность:				
обнюхивание тела	0,033	+0,015	0,041	+0,023
обнюхивание носа	0,036	+0,033	0,038	+0,038
груминг загривка	0,008	—0,024	0,006	—0,026°
обнюхивание гениталий	0,050	—0,053	0,062	—0,165°
защита:				
боковая стойка	0,000	0,000	0,000	0,000
отступление	0,011	—0,021	0,027	—0,027
амбивалентность:				
вибрация хвостом	0,008	—0,008	0,083	—0,064°
<i>Индивидуальное:</i>				
локомоция	0,115	—0,082	0,121	—0,076
подъемы на задние лапы	0,022	—0,024	0,000	0,000
чистка, груминг	0,075	+0,042	0,076	+0,043
сидение	0,479	+0,403°	0,408	+0,333°
ОР	3 б.	—0,5 б.	1 б.	—2 б.°

* (+) или (—) у цифр показывает направленность эффекта; достоверность разностей статистических вероятностей появления элементов поведения обозначена (°) при $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона. ОР — общая реактивность (в баллах).

** В данной графе показана разность статистических вероятностей (из значений, полученных в опыте, вычитаются контрольные значения).

животных таких явлений после 6-ОНДА не возникало, т. е. 6-ОНДА и условия изоляции тоже потенцируют эффекты друг друга.

Казалось бы, типичные адrenoблокаторы должны содействовать нормализации поведения изолянтов, однако пропранолол (табл. 13) и фентоламин (табл. 14) не вызывают специфического восстановления внутривидовой общительности, хотя и подавляют агрессивное поведение. Внутривидовые контакты между мышами на фоне адrenoблокаторов носят пассивный характер.

Реализация тормозных эффектов на внутривидовую агрессию возможна, как это ни парадоксально, при введении

Таблица 14

Этологический профиль активности катехоламинергических средств

Препараты	Дозы (мг/кг, ввб.)	Время оценки эффекта (ч)	Внутривидовое поведение					Индивидуальное поведение		Общая реактивность	Примечание
			Агрессия	Общительность	Защита	Половое	Амбивалентность	Динамичное	Статичное		
Фенамин	0,5	0,5	△	▲		▽	▽	▲	▽	▲	Стереотипия
	5	0,5	▽	▽		▽	▽	▲		△	
Кокаин	1	0,5	▲	▽			▽	▲		н. н.	Стереотипия
	10	0,5	▲	▽			▽	▲		н. н.	
Низоксетин	5	0,5	▲	▽			▽	△		▲	Грызение Вертикальная стойка
L-ДОФА	10	0,5	▲	▽		▽	▽	△	▽	▲	
	200	0,5	▲	▽	▲		▽		▲	▲	
L-ДОФА + Флюоксетин	10										Грызение Стереотипия
	20	0,5	▽	▽	△		▽	▽	▲	△	
ФД-008 + L-ДОФА	100	1									
	10	0,5	▽	▽		▽	▽	△	△	△	
ФД-008	100	1	▽	▲	▽		▽	△	▲	△	
	100	4	▽	▲	▽		▽	△	▲	△	
	100	24	▲	▲▽	▽		▽	△	△	△	
ФД-008 + Фенамин	100	1									Грызение Стереотипия
	3	0,5	▽	▽	▽		△	▲	△	△	
Дисульфирам	100	1	▽	▽△	▽		▽	△	▲	▽	
	100	4	▽	▽	▽		▽	△	▲	▽	
Пропранолол	1	0,5	▽	▽	▽		▽	▽	▲	▽	
	2,5	0,5	▽	▽	▽		▽	▽	▲	▽	
Фентоламин	2,5	0,5	▽	▽	▽		▽	▽	△	▽	
Галоперидол	1	0,5	▽	△			▽		▲	▽	
	3	0,5	▽	▽			▽		▲	▽	

Примечание. См. табл. 12.

непосредственного предшественника катехоламинов L-ДОФА. В больших дозах L-ДОФА (200 мг/кг) вызывает полный блок видотипичной агрессии и усиление эксцентричных защитных реакций: увеличение частоты появления вертикальных защитных поз и вокализации, причем в отсутствие атаки или угрозы со стороны партнера (см. табл. 11). Такие защитные стойки после L-ДОФА и гиперреактивность многие фармакологи оценивали как «агрессивность», что внесло существенную путаницу в трактовку данных. Эти несоответствия, с другой стороны, хорошо показали необходимость этологически ориентированных исследований в области экспериментальной фармакологии агрессии и защиты [Miczek K., Barry H., 1976].

Только малые дозы L-ДОФА (10 мг/кг) способны вызывать действительное усиление видотипичной агрессии, проявляющейся в виде атак с укусами, преследованием, угрозами и т. п. [Пошивалов В. П., 1978в, 1979а].

На уровне современных знаний достаточно сложно решить, в какой мере НА- или ДА-системы преимущественно вовлечены в интеграцию агрессии и защиты, учитывая слож-

ные отношения в ДА_e — ДА_i — α -НА и ДА₁ — ДА₂-рецепторных системах. Тем не менее ряд данных с селективными ингибиторами мозгового НА можно привлечь для обоснования положения о том, что НА-составляющие агрессивного поведения имеют несколько большее значение, чем ДА-компоненты. Использование ингибиторов дофамин- β -гидроксилазы (ДВГ) — аналога фузаровой кислоты (ФД-008) [Poshivalov V., 1981b; Valdman A., Poshivalov V., 1983], а также дисульфирама [Hodge G., Butcher L., 1975], приводит к понижению агрессии изолянтов, но с различной степенью избирательности эффекта. ФД-008 в большей степени способствует сохранению общительности у изолянтов на фоне блока агрессии, чем, например, дисульфирам (см. табл. 14).

Принимая во внимание, что ФД-008 селективно снижает уровень мозгового НА [Ishii Y. et al., 1975], можно полагать, что уровень НА-активности в большей мере определяет поддержание видотипичной агрессии, чем ДА. Эти данные могут быть поддержаны результатами с другими ингибиторами ДВГ, например FLA-57 и FLA-63 [Ross S., Ogren S., 1976], вызывающими понижение агрессии у изолянтов. Однако на основании работы S. Ross, S. Ogren (1976) ничего нельзя сказать об избирательности действия FLA-57 и FLA-63 на внутривидовое поведение, так как внутривидовая общительность специально не оценивалась.

Таким образом, агонисты катехоламинов в малых дозах потенцируют десоциализирующие эффекты изоляции, что проявляется в усилении агрессивного поведения и снижения внутривидовой общительности. Высокие дозы агонистов вызывают поведенческие проявления защиты — это поведение носит эксцентрический, ненормальный характер; часто такое поведение сопровождается двигательной стереотипией (фенамин, кокаин). Антагонисты катехоламинов с различной степенью избирательности понижают внутривидовую агрессию, обладают общим депримирующим действием, однако высокопороговый внешний стимул может вызвать примитивные формы поведенческой защиты. Внутривидовая общительность в условиях действия антагонистов НА- и ДА-рецепторных систем существенно нарушается [Пошивалов В. П., 1982a; Poshivalov V., 1981a, b].

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИВИДОВОЙ АГРЕССИИ, ЗАЩИТЫ И ОБЩИТЕЛЬНОСТИ

Изучению роли серотонинергических систем в контроле различных форм поведения уделялось много внимания [Попова Н. К. и соавт., 1978; Лапин И. П., 1976; Громова Е. А., 1970; Буданцев А. Ю., 1976; Valzelli L., 1980, 1981; Miczek K., Barry H., 1976; Kantak K. et al., 1980], в том числе рассматри-

Таблица 15

Этологический профиль активности серотонинергических средств

Препараты и дозы (мг/кг, ввб.)	Время оценки эффекта (ч)	Внутривидовое поведение					Индивидуальное поведение		Общая реактивность	Примечания
		Агрессия	Общительность	Защита	Половое	Амбивалентность	Динамичное	Статичное		
L-Триптофан 50	0,5	▼	▼	▲		▼	▼	▲	н.	Встряхивание головой
5-Окситриптофан 50	1	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▲	▲	
Флюоксетин 10	1	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▲	▲	
Флюоксетин 10	4	▼	▼		▼	▼		▲	▲	ГС
Пара-хлорфенил-аланин (ПХФА) 300	1	▼	▼		▼	▼		▲	▲	
ПХФА 300	4	▼	▼		▲	▼		▲	▲	
ПХФА 300 + 100 + 100	24	▼	▼		▲	▼		▲	▲	
ПХФА 300 + 100 + 100 + L-ДОФА * + 100	78	▼	▼		▲	▼	▼	▲	▲	
ПХФА 300 + 100 + 100 + L-ДОФА * + 100	1	▼	▼	▲	▲	▼	▼	▲	▼	ГС, роет
ПХФА 300 + 100 + 100 + Флюоксетин * + 10	4	▼	▼	▲	▲	▼	▼	▲	▼	
ПХФА 300 + 100 + 100 + Флюоксетин * + 10	4	▼	▼		▼	▼	▼	▲	▲	

* L-ДОФА и флюоксетин вводили через 78 ч после последнего введения ПХФА. Примечания см. табл. 12.

Таблица 16

Этологический профиль активности L-триптофана

Категории и элементы поведения	L-Триптофан (50 мг/кг, 30 мин)	L-Триптофан (50 мг/кг, 30 мин)—конт- роль (0,9% изотонический раствор, 30 мин)
Внутривидовое:		
агрессия:		
атаки	0,003	-0,385 *
общительность:		
обнюхивание тела	0,017	-0,116 *
обнюхивание носа		
защита:		
боковая стойка	0,101	+0,101 *
вертикальная	0,049	+0,049
сжеживание	0,051	+0,051
амбивалентность:		
вибрация хвостом	0,006	-0,029
Индивидуальное:		
локомоция	0,098	-0,051
поднятия на задние лапы	0,011	-0,095 *
чистка, груминг	0,009	-0,036
сидит	0,655	+0,509 *

* См. табл. 10.

Таблица 17

Этологический профиль активности флюоксетина

Категории и элементы поведения	Флюоксетин (10 мг/кг, 1 ч)	Флюоксетин (10 мг/кг, 1 ч) — контроль (0,9% изотони- ческий раствор, 1 ч)
<i>Внутривидовое:</i>		
агрессия:		
атаки	0,010	—0,376 *
общительность:		
обнюхивание тела	0,022	—0,111 *
обнюхивание носа		
защита:		
боковая стойка	0,006	+0,006
отступление	0,010	+0,010
половое:		
попытка покрытия	0,000	—0,010
амбивалентность:		
вибрация хвостом	0,011	—0,024 *
<i>Индивидуальное:</i>		
локомоция	0,058	—0,091
чистка, груминг	0,026	—0,017
сидит	0,850	+0,496 *
общая реактивность	3 б.	+1 б. *

* См. табл. 10.

валась его возможная роль в интеграции внутривидовой агрессии. Большинство исследователей признают, что серотонин, видимо, играет модулирующую роль в интеграции внутривидовой агрессии и защиты.

Фармакологическое понижение мозгового серотонина может усилить агрессию, а его повышение ее снижает и активизирует защитные тенденции. В наших опытах было показано, что нагрузка 5-окситриптофаном (5-ОТФ 50 мг/кг) приводит к снижению внутривидовой агрессии, но к повышению гиперреактивности, активации защитных форм поведения. Было отмечено, что 1-триптофан (100 мг/кг) тоже понижает агрессию (табл. 15, 16) и значительно усиливает защиту и побег. У изолированных мышей торможение обратного захвата серотонина флюоксетином временно и неселективно понижало вероятность видотипичных атак (табл. 17). Эффект был наиболее выраженным через час после введения флюоксетина.

Следует отметить сходство в некоторых поведенческих эффектах серотонинергических и катехоламинергических средств. Так, например, N. Pöshlova и соавт. (1977) отмечают, что поведенческие эффекты фенамина и 5,6-дигидрок-

ситриптамина на агрессию и защиту подобны действию 1-триптофана. Оба вещества снижают в больших дозах агрессию и усиливают защитные тенденции. Поведенческие эффекты 5,6-дигидрокситриптамина и фенамина могут отражать их серотонинергические влияния (например, постденервационную гиперчувствительность после деструкции серотонинергических нейронов 5,6-дигидрокситриптамином). В других исследованиях [Brase D., Loh H., 1976] было показано, что фенамин усиливает активность серотонинергических нейронов в ответ на освобождение серотонина из ядер шва и увеличивает уровень триптофана в мозге.

Длительная изоляция сама по себе вызывает понижение уровня (кругооборота) мозгового серотонина [Valzelli L., 1978, 1980, 1981a]. Углубление этого дефицита, как показали G. Hodge, L. Butcher (1975), при введении сравнительно небольших доз ПХФА (70 мг/кг через 24 ч) — повышает частоту атак у изолянтов, что коррелирует со снижением серотонина в мозге этих животных. Наши опыты с ПХФА (300 мг/кг через 4 ч) показали усиление гиперреактивности у изолированных мышей, появление эпизодических попыток садок и полноценных садок на самца в сочетании с кратковременными атаками; возникал своеобразный патологический комплекс «агрессия — гомосексуальное поведение». Все эти изменения приводили к снижению нормальной внутривидовой общительности. Дробное введение ПХФА (300 + 100 + 100 мг/кг с оценкой эффекта через 78 ч) вызывает уже полный блок агрессивного поведения и увеличение статичных элементов индивидуального поведения (табл. 18, см. табл. 15).

Пока не поддаются однозначной интерпретации данные с антагонистами серотониновых (5E) рецепторов. Некоторые исследователи показывают [Malic, J., Barnett A., 1976], что использование антагонистов 5E понижает агрессию изолированных мышей. Миансерин, метисергид, ципрогептадин, цинансерин и другие 5E-блокаторы после системного введения способны противодействовать классическим эффектам 5-окситриптофана (подавлять «феномен встряхивания головой») и в этих же дозах понижать внутривидовую агрессию. Однако, на наш взгляд, специфичность этих изменений в отношении агрессивного поведения требует дополнительного анализа. Из указанных работ не ясно, что происходило с животными при полном блоке агрессии, как изменялась общительность и другие биологически важные формы поведения. Пока можно только констатировать, что в зависимости от условий, которые трудно экспериментально контролировать, антагонисты серотонина (с различными механизмами блока серотонинергической передачи) способны как угнетать, так и стимулировать внутривидовую агрессию.

Встреча: Довое:

агрессия:

атаки

преследование

угроза

общительность:

обнюливание тела

обнюливание носа

груминг загривка

обнюливание гениталий

половое:

покрытие

попытка покрытия

амбивалентность:

вибрация хвостом

Индивидуальность:

локомоция

подъем на задние лапы

чистка, груминг

сидит

рытье

грызение

* См. табл. 10.

Результаты опытов с изолянтами показали, что падение уровня агрессии у мышей шва никогда не защищает от нападения, что только подавляет агрессию. Падения уровня агрессии в тех или иных ситуациях не влияют на анализ поведения. Такие поведенческие акты агрессии, затем поведенческие акты агрессии и инверсия поведения. Важность поведения для...

Таблица 18

Этологический профиль активности пара-хлорфенилаланина (ПХФА)

Категории и элементы поведения	ПХФА (300 мг/кг, 4 ч)	ПХФА (300 мг/кг, 4 ч) — конт- роль (твин-80, 4 ч)	ПХФА (300+100+ +100 мг/кг, 78 ч)	ПХФА (300+100+ +100 мг/кг, 78 ч) — конт- роль (твин-80, 78 ч)
Внутривидовое:				
агрессия:				
атаки	0,096	—0,266	0,023	—0,340 *
преследование	0,007	—0,049	0,014	—0,042
угроза	0,015	+0,010	0,023	+0,018
общительность:				
обнюхивание тела	0,029	+0,011	0,028	+0,009
обнюхивание носа	0,015	+0,015	0,017	+0,017
груминг загривка	0,000	—0,330 *	0,000	—0,330 *
обнюхивание гениталий	0,169	+0,066	0,070	—0,033 *
половое:				
покрытие	0,110	+0,110 *	0,017	+0,017 *
попытка покрытия	0,029	+0,029 *	0,003	+0,003
амбивалентность:				
вибрация хвостом	0,022	+0,003	0,028	+0,009
Индивидуальное:				
локомоция	0,169	—0,028	0,121	—0,076
подъем на задние лапы	0,044	—0,003	0,079	+0,032
чистка, груминг	0,081	+0,048	0,166	+0,133 *
сидит	0,132	+0,057	0,380	+0,305 *
рытье	0,022	+0,022	0,000	0,000
грызение	0,044	+0,044	0,000	0,000

* См. табл. 10.

Результаты опытов с разрушением ядер шва у агрессивных изолянтов показали [Kostowski W., Valzelli L., 1974] падение уровня СЕ в головном мозге и некоторое снижение агрессии у мышей. Эти животные после коагуляции ядер шва никогда не нападали на противника сами, но могли защищаться от нападений на них самих. Наш опыт показывает, что только очень существенное истощение серотонина подавляет агрессивное поведение. Возможно, что степень падения уровня мозгового серотонина имеет значение в появлении тех или иных изменений в поведении. При временном анализе эффектов ПХФА у изолянтов можно обозначить такие поведенческие градации: сначала обострение агрессии, затем присоединение элементов полового (гомосексуального) поведения, усиление гиперреактивности, блок агрессии и инверсия ее в защитное поведение.

Важность поддержания определенного дефицита серотонина для реализации внутривидовой агрессии выявляется

также из результатов наших опытов с совместным введением ингибитора обратного захвата серотонина флюоксетина и ПХФА. Инъекции ПХФА (300 + 100 + 100 мг/кг), а затем флюоксетина (10 мг/кг) снижают вероятность появления агрессии и вызванного ПХФА гомосексуального поведения при сохранении высокой общей реактивности (см. табл. 15).

У мышей-изолянтов без фармакологических вмешательств иногда возникают попытки садки на самцов. Эти явления, как было показано выше, усиливаются при использовании ПХФА, и они потенцируются, возрастают при введении L-ДОФА (100 мг/кг) после ПХФА в дозах 300 + 100 + 100 мг/кг через 4 ч (табл. 19, см. табл. 15). В этих случаях, кроме увеличения вероятности появления гомосексуального поведения, усиливаются роющая активность, инди-

Таблица 19

Этологический профиль активности пара-хлорфенилаланина (ПХФА) и L-ДОФА

Категории и элементы поведения	ПХФА (500 мг/кг, 78 ч) + L-ДОФА (100 мг/кг 1 ч)	ПХФА (500 мг/кг, 78 ч) + L-ДОФА (100 мг/кг, 1 ч) — конт- роль (твин-80, 1 ч)	ПХФА, (500 мг/кг, 78 ч) + L-ДОФА (100 мг/кг, 4 ч)	ПХФА (500 мг/кг, 78 ч) + L-ДОФА (100 мг/кг, 4 ч) — конт- роль (твин-80, 4 ч)
<i>Внутривидовое:</i>				
агрессия:				
атаки	0,000	—0,362 *	0,003	—0,359 *
преследование	0,010	—0,047	0,026	—0,030
угроза	0,000	—0,005	0,000	—0,005
общительность:				
обнюхивание тела	0,016	—0,016	0,041	+0,022
обнюхивание носа	0,003	0,000	0,047	+0,047
обнюхивание хвоста	0,003	0,000	0,003	0,000
груминг загривка	0,003	—0,030	0,000	0,000
обнюхивание половое	0,016	—0,087	0,062	—0,042
защита:				
боковая стойка	0,023	+0,023	0,029	+0,029
вертикальная	0,006	+0,006	0,000	0,000
половое:				
покрытие	0,010	+0,010 *	0,035	+0,035 *
попытка покрытия	0,000	0,000	0,060	+0,060 *
амбивалентность:				
вибрация хвостом	0,000	—0,019	0,003	—0,016
<i>Индивидуальное:</i>				
локомоция	0,100	—0,097	0,226	+0,029
ПЗЛ	0,029	—0,018	0,138	+0,091
чистка, груминг	0,010	+0,006	0,038	+0,005
сидит	0,745	+0,670 *	0,273	+1,198 *
роет	0,010	+0,010	0,029	+0,029

* Примечание см. табл. 10.

видуальные статичные позы и снижается внутривидовая общительность.

Можно полагать, что снижение уровня мозгового серотонина при активации катехоламинергических систем является критическим фактором не только для возникновения агрессивного поведения, но и ненормальных форм полового поведения, снижения общительности, активации поведения защиты.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ В ИНТЕГРАЦИИ ВНУТРИВИДОВОЙ АГРЕССИИ, ЗАЩИТЫ И ОБЩИТЕЛЬНОСТИ

Важная роль холинергических систем мозга в усилении или провокации недифференцированной ярости и аффективной защиты постулировалась многими авторами [Allikmets L., 1974; Romaniuk A., 1974]. Основные доказательства участия холинергических систем в интеграции экспрессивных элементов агрессии строились на электрофизиологических данных, полученных стимуляцией мозговых областей (преимущественно гипоталамических), имеющих богатое представительство холинергических нейронов, и на основе внутримозгового введения холиномиметиков и антихолинэстеразных средств.

Холиномиметики (в частности, карбахоллин), введенные в различные области лимбической системы, диэнцефалон и мезэнцефалон провоцировали недифференцированную агрессию у кошек [Алликметс Л. Х., 1972; Allikmets L., 1974; Romaniuk A., 1974]. Вызванная карбахолином ярость предотвращалась введением холинолитиков (атропина или скополамина), причем как при внутримозговом, так и при системном введении. Однако все эти результаты были получены на животных, которые взаимодействовали с экспериментатором (приближение, провокация и т. п.), а не с партнером своего вида. Поведенческая реакция на партнера своего вида имеет специфические особенности и незаменима в оценке значимости эффектов психотропных средств [Вальдман А. В., Козловская М. М., 1976]. Условиями проведения экспериментов в известной мере можно объяснить, что у животных возникали только неспецифические элементы «ярости» или «аффективной защиты», но не внутривидовой видотипичной атаки.

С другой стороны, дозы карбахолина и других холинергических агонистов, использовавшиеся в указанных работах, превышали эквивалентные физиологические количества ацетилхолина (АХ), которые могут выбрасываться в сходных поведенческих ситуациях, что, конечно, ограничивает значимость этих эффектов в плане изучения именно механизмов внутривидовой агрессии.

Количество исследований, посвященных именно холинергическим аспектам внутривидовой агрессии, ограничено. Имеется только одна работа Р. Silverman (1971), в которой на основе этологического подхода проанализированы эффекты никотина.

Автор наблюдал у крыс после подкожного введения малой дозы никотина (25 мкг/кг) специфическое снижение агрессивных актов и поз с недостоверными изменениями в других видах поведения (исследовательском, половом, подчинения и груминга).

В ранних исследованиях Н. Уеп и соавт. (1959) на изолированных агрессивных мышах было показано, что антихолинергическое средство бенактизин (75 мг/кг по.) значительно тормозит внутривидовые атаки. В последующих исследованиях [Р. Janssen et al., 1960] на изолированных мышах показано, что атропина сульфат (7,9 мг/кг, в/б.), скополамина гидробромид (1,05 мг/кг в/б. или 0,18 мг/кг пк.) подавляли поведение атаки, не изменяя существенно индивидуальное поведение. Р. Janssen и соавт. (1960) выделяют скополамин среди средств, наиболее избирательно блокирующих агрессию изолированных мышей, причем в ди-

Т а б л и ц а 20

Этологический профиль активности скополамина

Категории и элементы поведения	Скополамин 0,25 мг/кг, 0,5 ч	Скополамин (0,25 мг/кг) — контроль (0,9% изотонический раствор), 0,5 ч	Скополамин (1 мг/кг, 0,5 ч)	Скополамин (1 мг/кг) — контроль (0,9% изотонический раствор), 0,5 ч
Внутривидовая:				
агрессия:				
атаки	0,000	—0,096 *	0,000	—0,257 *
угроза	0,000	—0,096 *	0,000	—0,015 *
общительность:				
обнюхивание тела	0,330	+0,264 *	0,315	+0,310 *
обнюхивание носа	0,000	0,000	0,000	0,000
обнюхивание половое	0,098	+0,066 *	0,155	+0,128 *
защита:				
боковая стойка	0,000	0,000	0,000	0,000
вертикальная	0,000	0,000	0,000	0,000
амбивалентность:				
вибрация хвостом	0,000	—0,050 *	0,000	—0,052 *
Индивидуальное:				
локомоция	0,295	+0,006	0,292	+0,014 *
подъемы на задние лапы	0,192	+0,096 *	0,165	+0,057 *
чистка	0,012	—0,012	0,027	—0,012
сидит	0,073	—0,077	0,056	—0,054

* Примечания см. табл. 10.

аппаратах доз. не
дозами скополамина
проявления защиты.
В наших опытах
(0,25 мг/кг) достаточ
ую агрессию (таб
от предыдущих ра
только относительно
и внутривидовой, а
довую общительнос
тельности повышал
характер, контакты
рочение длительнос
подходе связано с
ских механизмах,
поведению, таких,
Скополамин, как
1981], может наруш
Холиномиметик
ным скополамину
изолированных мы

Этологиче

Категории и элементы п

Внутривидовая:
агрессия:
атаки
угроза
общительность:
обнюхивание
обнюхивание
защита:
боковая стойка
вертикальная
амбивалентность
вибрация хвостом
Индивидуальное:
локомоция
подъемы на
пы
чистка
сидит

апазонах доз, не вызывающих мидриаза. Более высокими дозами скополамина блокировались также поведенческие проявления защиты.

В наших опытах было показано, что скополамин (0,25 мг/кг) достаточно избирательно подавлял внутривидовую агрессию (табл. 20). Следует отметить, что в отличие от предыдущих работ эта избирательность проверена не только относительно индивидуальной активности, но также и внутривидовой, а именно скополамин повышал внутривидовую общительность (см. табл. 20). Частота актов общительности повышалась, но эти акты носили незаконченный характер, контакты были очень короткими. Возможно, укорочение длительности исследования партнера при каждом подходе связано с нарушениями в иных психофизиологических механизмах, имеющих отношение к внутривидовому поведению, таких, как, например, концентрация внимания. Скополамин, как считают некоторые авторы [Cheal M. 1981], может нарушать «сохранение внимания».

Холиномиметик физостигмин обладает противоположным скополамину эффектом на внутривидовое поведение изолированных мышей: он усиливает агрессивное поведение

Т а б л и ц а 21

Этологический профиль активности физостигмина

Категории и элементы поведения	Физостигмин (0,125 мг/кг), 0,5 ч	Физостигмин (0,125 мг/кг) — контроль (0,9% изотонический раствор), 0,5 ч	М-атропин(5 мг/кг) + физостигмин (0,125 мг/кг), 0,5 ч	М-атропин (5 мг/кг) + физо- стигмин 0,125 мг/кг — М-атропин (5 мг/кг), 0,5 ч
<i>Внутривидовое:</i>				
агрессия:				
атаки	0,244	+0,070 *	0,164	—0,093
угроза	0,059	—0,028	0,071	—0,044
общительность:				
обнюхивание тела	0,006	—0,043 *	0,000	—0,005
обнюхивание половое	0,001	—0,019 *	0,008	—0,019
защита:				
боковая стойка	0,000	0,000	0,000	0,000
вертикальная	0,000	0,000	0,000	0,000
амбивалентность:				
вибрация хвостом	0,202	+0,155 *	0,105	+0,053 *
<i>Индивидуальное:</i>				
локомоция	0,309	+0,006	0,100	—0,188
подъемы на задние ла- пы	0,079	—0,032	0,023	—0,085
чистка	0,004	—0,038	0,007	—0,032
сидит	0,095	—0,059	0,522	+0,412 *

* См. табл. 10.

и подавляет внутривидовую общительность при одновременной активации мотивационно двойственных (амбивалентных) форм поведения (табл. 21). На фоне метил-атропина активация физостигмином амбивалентных форм поведения сохраняется (см. табл. 21) при одновременном усилении статичных форм индивидуального поведения.

Повышение доз физостигмина вызывало неспецифическое подавление агрессии, активацию проявлений защиты и гиперреактивность.

Достаточно избирательное по общепринятым критериям (т. е. в сравнении с изменением двигательной активности) подавляющее действие скополамина на внутривидовую агрессию, видимо, может объясняться тем, что холинергическая медиация вовлекается уже на первичных этапах запуска агрессивного внутривидового поведения, в частности относящихся к перцепции и распознаванию агрессогенных стимулов, концентрации внимания. Многие исследователи указывают на то, что запаховая и визуальная информация, имеющая отношение к агонистическому поведению, передается по первичным каналам ЦНС, имеющим холинергические звенья.

Глава 5

ФАРМАКОЭТОЛОГИЧЕСКИЕ СПЕКТРЫ И НЕЙРОЭТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ ПРОТОТИПОВ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

ЭТОЛОГИЧЕСКИЕ СПЕКТРЫ ПСИХОДЕПРЕССАНТОВ И ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ ИХ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ

В условиях однократных инъекций многие психодепрессанты и психостимуляторы обладают достаточно специфическим набором фармакологических свойств, которые проявляются в неодинаковом влиянии на внутривидовое поведение; следовательно, можно ожидать, что фармакоэтологические спектры этих веществ будут отличаться [Пошивалов В. П., 1974, 1976, 1978; Вальдман А. В., Пошивалов В. П., 1980; Miczek K., Krsiak M., 1979; Poshivalov V. 1981b].

Идентификация фармакоэтологических спектров у препаратов различных групп необходима для сравнительного анализа их действия на биологически важные формы внутривидового поведения — агрессию, защиту, общительность, половое, амбивалентное поведение. Наличие подобия, сходства в спектрах действия веществ различной химической природы даст основания для классификационных уточнений, распознавания (или прогнозирования) возможного сходства

в терапевтических эффектах, в механизмах действия. Спектр хорошо известных и изученных другими методами «классических» транквилизаторов, нейролептиков, психостимуляторов может быть использован (с учетом кривых доза-эффект) в качестве референтного прототипа при изучении новых биологически активных веществ.

Исходя из этого, в данном разделе представлены этологические спектры действия психодепрессантов и психостимуляторов в условиях их однократного введения, результаты изучения регулирующих влияний этих веществ на внутривидовую агрессию, тревогу и общительность.

Четкая идентификация спектров фармакологического действия веществ на поведение, на наш взгляд, возможна при условии специального отбора животных для экспериментов — создания «профильных» групп животных для тестирования транквилизирующего, антиагрессивного, антидепрессивного и других эффектов. В этом отношении удобна модель длительной изоляции животных (лабораторных грызунов), которая позволяет легко дифференцировать группы, полярные по типу реагирования на партнера своего вида: агрессивных и тревожных животных [Пошивалов В. П., 1974, 1976; Вальдман А. В., 1980; Krasiak M., 1975; Miczek K., Krasiak M., 1979]. Направленное выявление антитревожных и транквилизирующих свойств химических соединений более адекватно проводить именно на группах тревожных после изоляции животных. М. Krasiak (1975) детально проанализировал этот вопрос в специальной статье: «Тревожные мыши-изолянты: их ценность для предикции психотропной активности веществ». С другой стороны, агрессивные мыши-изолянты прежде всего подходят для тестирования антиагрессивных свойств веществ, однако следует подчеркнуть, что при использовании любой из названных групп необходимо также получить ответы на вопросы: как изменилось внутривидовое поведение этих животных в целом, как изменилась взаимосвязь отдельных элементов поведения (программа поведения), можно ли назвать внутривидовое поведение после применения психотропных средств нормальным, какие частотные характеристики видов поведения характеризуют те или иные психотропные средства.

Фармакоэтологические спектры действия психодепрессантов. Перечень психотропных средств, условно объединенных в подгруппу психодепрессантов и использованных нами в экспериментальной работе, указан в табл. 22, 23, 24. Полученные результаты представлены в таблицах в обобщенном виде отдельно для групп тревожных и высокоагрессивных изолированных мышей, причем принципы оценки результатов, их статистической обработки идентичны тем, которые были представлены в главах 2 и 4.

Фармакоэтологические спектры психодепрессантов
(группа тревожных после изоляции мышей)

Таблица 22

Препараты	Дозы (мг/кг, внб.)	Внутривидовое поведение		Индивидуальное поведение			
		Избегание, защита	Общи- тельность	Локо- мощия	ПЗЛ	Чистка	Сидит
Медазепам	2,5	▽	▲		▽		△
	5	▽	▲	▽	▽		▲
Диазепам	0,5	▽	▲		△		
	5	▽	△		▽	▽	▲
Мебикар	250	▽	▲		▲		▽
Этанол	1,5 г/кг	▽	△		▽		▲
Морфин	5	▽	▽▲	△		▲	△
	10	▽	▽	△		▲	▲

Примечания. Разность статистических вероятностей появления отдельных категорий поведения (контроль — препарат) указана условными знаками: △ — увеличение, ▽ — снижение; достоверные изменения при $p < 0,05$ по ТД-критерию Вилкоксона обозначены (▲) и (▼). Детали оценки эффектов см. табл. 4. ПЗЛ — поднятия на задние лапы. Время оценки эффекта равно 0,5 ч.

Поведение тревожных после изоляции мышей в контрольных опытах характеризуется тем, что в ответ на приближение партнера они замирают на месте, избегают контактов с партнером, убегают от него, принимают вертикальные или боковые защитные стойки. Эти животные показывают повышенную пугливость и в других тестах, например в тесте «открытого поля».

Фармакоэтологические спектры психодепрессантов, малые дозы
(группа агрессивных после изоляции мышей)

Таблица 23

Препараты	Дозы (мг/кг, внб.)	Внутривидовое поведение			Индивидуальное поведение			
		Агрес- сия	Общи- тель- ность	Амбива- лент- ность	Локо- мощия	ПЗЛ	Чистка	Сидит
Медазепам	0,1	▲	▽	▼	△			
Диазепам	0,5	△	▲	▼	△			▽
Феназепам	0,1	▲	▽	▼	△			▽
Фенибут	20	▲	▽	▼	▲	▲	▽	▽
Фепирон	30	▲	▽	▼	△			▽
Этанол	0,5 г/кг	▲	▽	▼				
Морфин	1,0	△▽	▲	▼	△		▲	

Примечания. См. табл. 22.

Фармакоэтологические спектры психодепрессантов
(группа агрессивных после изоляции мышей)

Препараты	Дозы (мг/кг, внб.)	Агрессия
Медазепам	5	▲
Диазепам	2,5	▲
Феназепам	1	▲
	3	▲
Нитразепам	3	▲
БД 634	3	▲
	5	▲
Фенибут	50	▲
	100	▲
Фепирон	50	▲
Оксипутират	50	▲
Галоперидол	100	▲
Мебикар	500	▲
Этанол	1 г/кг	▲
Морфин	5	▲
	10	▲
Аминазин	2,5	▲
Галоперидол	1	▲
Дроперидол	1,2	▲

Примечания. Агрессия в защиту.

Введение тревожных бензодиазепиновых препаратов (2,5-5 мг/кг) вызывает у тревожных животных усиление пугливости, они избегают контактов с партнером. В то же время внутривидовая агрессия относительно не изменяется. Бензодиазепиновые препараты вызывают чистку собственной шерсти. Достоверное усиление пугливости у тревожных животных также усиливается на задние лапы. В дозе 1 г/кг статичных элементов поведения достоверно повышается.

Таблица 24

Фармакоэтологические профили психодепрессантов, большие дозы
(группа агрессивных после изоляции мышей)

Препараты	Дозы (мг/кг, внб.)	Внутривидовое поведение				Индивидуальное поведение			
		Агрес- сия	Общительность			Амбива- лент- ность	Локо- моция	ПЗЛ	Сидит
			ОТ	ОП	ГТ				
Медазепам	5	▼	▲		△	▼		▽	
Диазепам	2,5	▼	▲			▼		▽	△
Феназепам	1	▼	▲	▲	▲	▼	△	△	△
	3	▼	▲	△		▼	△	▽	▲
Нитразепам	3	▽	▲		▽	▼	▼	▼	▲
БД-634	3	▼	▲			▼	▲	▲	△
	5	▼	▲	▲		▼	△	▼	▲
Фенибут	50	▽	▲	△		▼	▽	△	▲
	100	▼	▽			▼	▽	▼	△
Фепирон	50	▽	△			▼	△ (ч)		▽
Оксибутират	50	▽	▲▽		▼	▼		▽	▲
натрия	100	▼	▼		▼	▼	▽	▼	△
Мебикар	500	▽				▼	△	▼	▲
Этанол	1 г/кг	▽	▲		▽		▼		
Морфин	5	▼	▼	△	△	▼	▲ (ч)		
	10	▼	▼		▽	▼	▲ (ч)		▲
Аминазин	2,5	▼	▼	▽	▽	▼	▽	▼	▲
Галоперидол	1	▼	△▼	▽	▽	▼	▽	▼	▲
Дроперидол	1,2	▼▲ (3)	▼	▼		▼	▼	▼	▲

Примечания. См. табл. 22; (ч) — чистка, груминг, (з) — инверсия агрессии в защиту.

Введение тревожным изолированным мышам препаратов бензодиазепинового ряда — диазепама (0,5—5 мг/кг) или медазепама (2,5—5 мг/кг) — вызывало снижение этологиче-ских элементов защиты, настораживания, тревоги, избегания партнера. В то же время существенно возрастали проявле-ния внутривидовой общительности, в частности, таких форм, как общее исследование партнера, обнюхивание гениталий. В относительно малых дозах (диазепам 0,5 мг/кг) препара-ты бензодиазепинового ряда мало влияли на различные формы индивидуального поведения — перемещения по клетке, чистку собственного тела и др. (см. табл. 22).

Достоверное усиление внутривидовой общительности вы-зывал у тревожных мышей мебикар (250 мг/кг). Препарат также усиливал некоторые формы индивидуального исследо-вательского поведения (см. табл. 22), такие, как поднятия на задние лапы. Снижение тревоги и защиты вызывал эта-нол в дозе 1,5 г/кг, однако с одновременным усилением статичных элементов индивидуального поведения. Морфин достоверно понижал проявления защиты только в достаточно высоких дозах (см. табл. 22), понижавших также внутриви-

довую общительность. Характерной особенностью действия морфина было усиление таких форм индивидуальной активности, как чистка и груминг. Многими авторами чистка и груминг расцениваются как эквиваленты комфортного состояния у животных. Некоторые детали в эффектах морфина у тревожных животных будут рассмотрены при дальнейшем изложении.

Поведение агрессивных после изоляции мышей в контрольных опытах характеризуется тем, что эти животные утрачивают обычную внутривидовую общительность. В поведении преобладает неудержимое агрессивное поведение — атаки, удары, укусы, толчки и т. п. Вероятностные характеристики поведения мышей этой группы были нами детально изучены ранее [Пошивалов В. П., 1976; Пошивалов В. П., Ходько С. Т., 1979; Вальдман А. В., 1980].

Результаты, полученные на агрессивных мышах, обобщены в табл. 23 и 24. Следует отметить двухфазный эффект БДЗ на агрессию изолянтов (малые дозы облегчают агрессию, большие — угнетают). Малые дозы медазепам (0,1 мг/кг), диазепам (0,5 мг/кг), феназепам (0,1 мг/кг) усиливали все элементы агрессивного поведения (см. табл. 23), причем этот эффект был больше выражен у тех животных, агрессия которых была средней интенсивности. БДЗ в малых дозах, наряду с увеличением числа атак и их длительности, вызывали укорочение латентного периода первой атаки. В начальный момент взаимодействия изолянта с партнером появление противника в клетке (новый объект) может расцениваться как появление внешнего тормозного фактора, который вызывает первичное торможение атаки. Укорочение латентного периода атак в этом контексте может рассматриваться как результат подавления внешнего торможения. Очень типичным для малых доз бензодиазепинов является снижение амбивалентных форм поведения: конфликта между приближением к партнеру и избеганием его. Устранение этого конфликта, видимо, сказывается на всем спектре поведения изолянтов (см. табл. 23 — феназепам 0,1 мг/кг): обострение агрессии, усиление двигательной активности, дальнейшее сужение спектра видов поведения. Гиперинтенсификация агрессии отражается не только в частоте появления, но и в характере взаимосвязей отдельных элементов поведения.

Внутривидовое:

атака (укус, то
преследование
угроза

Индивидуальное:

* Достоверные
л. 25)

табл. 25) и су
изоляцин. За
индивидуалну
сии. Феназпам
ния индивидуа
нятия на задн
Седат
нок

нокр
лег
час

Следует особенно подчеркнуть одну особенность, также присущую всем БДЗ: наряду с подавлением агрессии, эти препараты усиливали внутривидовую общительность. Например, феназепам (1 мг/кг) повышал частоту общего обнюхивания партнера, его тела, носа, усиливал груминг тела (табл. 25). В условиях однократного введения феназепам и диазепам так изменяли взаимозависимость поведенческих актов у изолянтов, что структура их поведения приближалась к структуре поведения нормальных мышей (см.

Таблица 25

Этологический спектр действия феназепама

Категории и элементы поведения	Абсолютные значения статистических вероятностей появления отдельных элементов			
	Контроль (твин-80, ввб.)	Феназепам (0,1 мг/кг, ввб.)	Феназепам (1 мг/кг, ввб.)	Феназепам (3 мг/кг, ввб.)
Внутривидовое:				
агрессия:				
атака (укус, толчок)	0,343	0,440 *	0,040 *	0,000 *
преследование	0,004	0,007	0,002	0,000 *
угроза	0,103	0,060	0,050 *	0,070 *
общительность:				
обнюхивание тела	0,020	0,016	0,180 *	0,110 *
обнюхивание носа	0,000	0,000	0,006	0,030
обнюхивание хвоста	0,000	0,000	0,015	0,000
груминг тела	0,000	0,000	0,080 *	0,000
обнюхивание половое	0,010	0,001	0,100 *	0,015
амбивалентность:				
вибрация хвостом	0,042	0,011 *	0,006 *	0,000 *
Индивидуальное:				
локомоция	0,120	0,190 *	0,170	0,180
поднятия на задние лапы	0,070	0,090 *	0,080	0,040
груминг, чистка	0,086	0,020 *	0,077	0,018 *
сидит	0,131	0,090	0,150	0,500 *

* Достоверные изменения при $p < 0,05$.

табл. 25) и существенно отличалась от контрольной после изоляции. За исключением нитразепама, БДЗ не уменьшали индивидуальную активность мышей при подавлении агрессии. Феназепам существенно увеличивал различные проявления индивидуальной моторной активности (локомоцию, поднятия на задние лапы) (см. табл. 25).

Седативные компоненты действия препаратов при их однократном введении заключались в снижении частоты появления вертикальных форм индивидуальной активности, в частности подъемов на задние лапы. Это действие было

более выражено у нитразепама, феназепама, затем диазепама (5 мг/кг) и меньше всего у медазепама (5 мг/кг) (см. табл. 24).

Результаты опытов с аналогами ГАМК представлены в обобщенном виде в табл. 24. Аналоги ГАМК обладают не только седативным действием, но также элементами транквилизирующего. Введение агрессивным изолянтам фенибута (20 мг/кг) или фепирона (30 мг/кг) приводит к увеличению числа атак на партнера, а также сокращению латентного периода первой атаки. Это растормаживающее действие препаратов особенно демонстративно у животных, агрессия которых не была предельной по интенсивности. Как и производные БДЗ, аналоги ГАМК снижают возникающие в условиях конфронтации животных эмоционально-двойственные реакции.

С увеличением доз препаратов от 50 до 100 мг/кг агрессивное поведение понижается или подавляется полностью. Введение фенибута в дозе 50 мг/кг (см. табл. 24) не только понижает частоту агрессивных реакций, но усиливает все формы внутривидовой общительности, активизирует горизонтальную и вертикальную индивидуальную активность. Фенибут в дозе 100 мг/кг угнетает не только агрессию и общительность, но также и индивидуальное поведение (см. табл. 24).

Другой аналог ГАМК — натрия оксибутират — понижал частоту возникновения агрессивных форм поведения у изолянтов в дозе 50 мг/кг. Препарат активировал только некоторые формы внутривидовой общительности (обнюхивание тела), но снижал вероятность возникновения актов груминга партнеру (требующих больших энергетических затрат, чем обнюхивание) (см. табл. 24). Натрия оксибутират, как и фенибут, подавлял амбивалентные формы поведения. В дозе 100 мг/кг препарат подавлял агрессию, общительность и индивидуальную активность животных. Следует отметить, что антиагрессивное действие аналогов ГАМК, в отличие от БДЗ, проявляется при достаточно заметной седации.

Однако наблюдается и некоторое подобие в эффектах производных БДЗ и аналогов ГАМК (см. также гл. 4). В условиях действия производных БДЗ (диазепама и др.) нейрохимическая организация внутривидового поведения может включать не только специфические БДЗ-компоненты, но также и ГАМК-ергические. Если ГАМК не принимает существенного участия в антиагрессивном, общем нормализующем или седативном действии БДЗ, то блок ГАМК-рецепторов не должен существенно сказаться на поведенческих эффектах препаратов БДЗ ряда, в частности диазепама.

Этот вопрос изучался в специальной серии опытов с антагонистами ГАМК (бикукуллин, пикротоксин) и глицина (стрихнин). Неконкурентный антагонист ГАМК пикротоксин

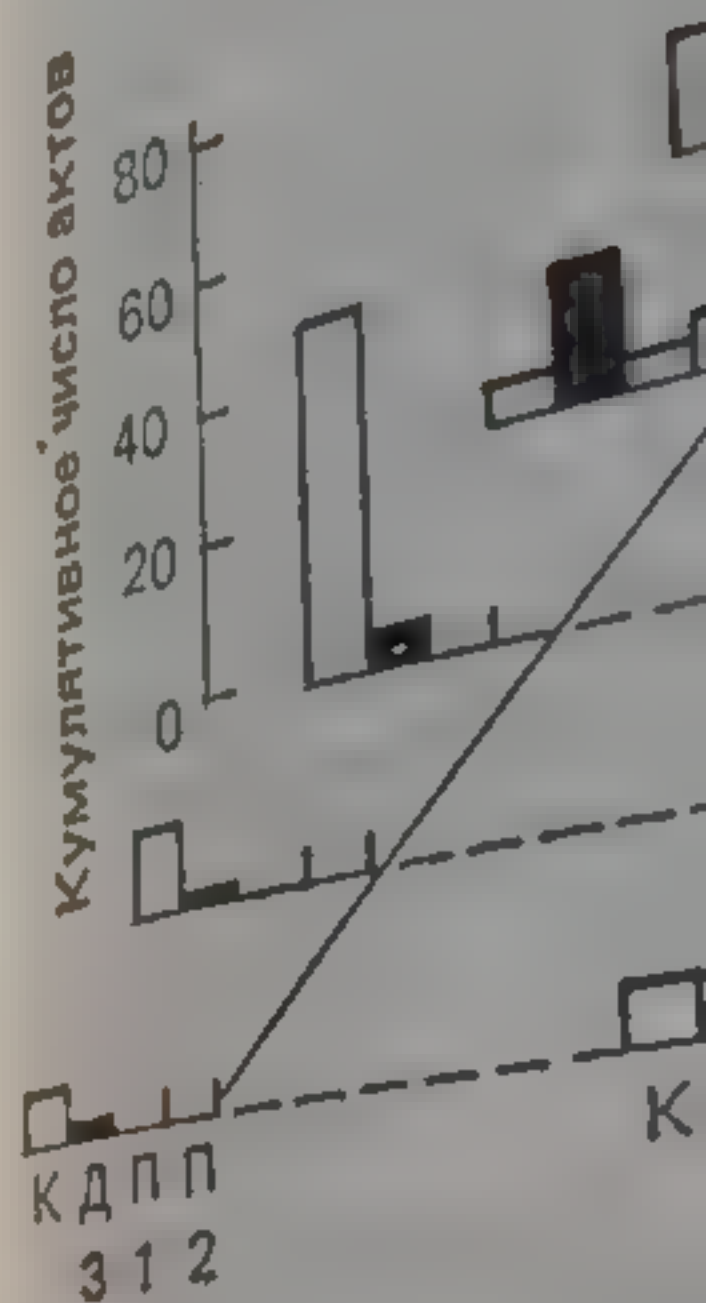


Рис. 45. Этологическое поведение животных в инъекциях, а также в условиях конфронтации.

По оси абсцисс: К — контрольный, Д — диазепам, П — пикротоксин, 3 — бикукуллин, 1 — глицин, 2 — стрихнин.

(1 и 2 мг/кг) диазепамом, что приводит к усилению латентного периода атак, угнетению агрессивного действия. Антагонист ГАМК бикукуллин в наибольшей степени снижает действие диазепама (см. рис. 45). Глицин и стрихнин не влияют на агрессивное поведение животных (табл. 24).

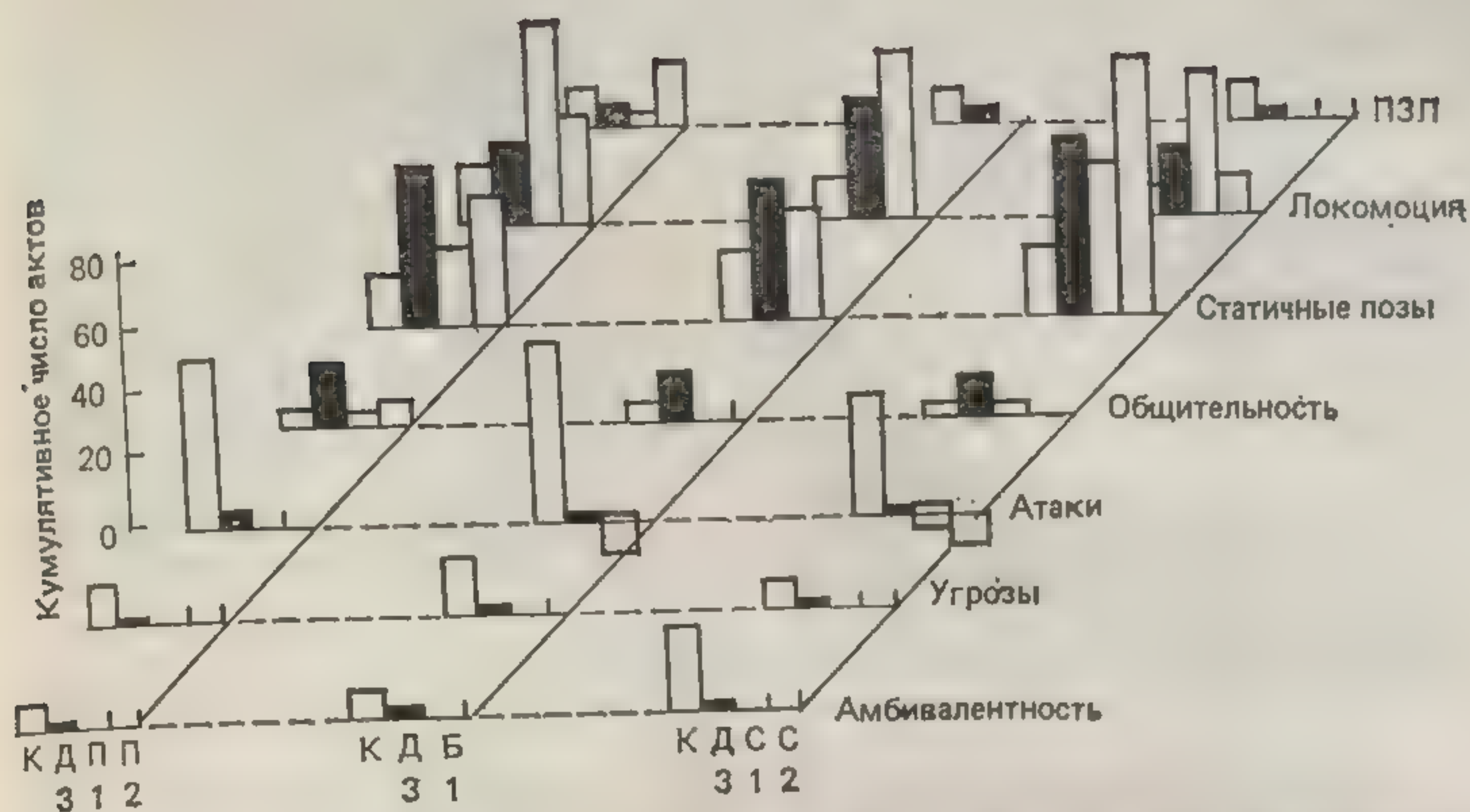


Рис. 45. Этологический спектр действия диазепама (Д) при однократных инъекциях, а также изменения его при введении на фоне Д, пикротоксина (П), бикукуллина (Б), стрихнина (С).

По оси абсцисс: К — контроль; цифры — дозы в мг/кг; инверсия атак в защиту обозначена столбиками ниже оси абсцисс; ПЗЛ — подъемы на задние лапы.

(1 и 2 мг/кг) существенно снижал седацию, вызванную диазепамом, что проявлялось в уменьшении статичных поз и усилении локомоции (рис. 45). Пикротоксин не противодействовал угнетающему влиянию диазепама на агрессию (атаки), угрозы, амбивалентность, но подавлял активирующее действие диазепама на внутривидовую общительность. Антагонист ГАМК конкурентного типа — бикукуллин — в наибольшей степени противодействовал активирующему влиянию диазепама на общительность. Бикукуллин на фоне диазепама вызывал инверсию агрессии в защитное поведение (см. рис. 45). Однако пикротоксин был эффективнее бикукуллина и стрихнина в активации локомоции. Антагонист глицина стрихнин в наибольшей степени усиливал статичные элементы поведения и понижал локомоцию. Антагонисты ГАМК (бикукуллин, пикротоксин) не восстанавливали специфических форм внутривидового поведения (например, агрессию) в условиях острого введения БДЗ, но снимали депримирующее влияние БДЗ на индивидуальное поведение (локомоцию и другие формы).

В отдельной серии опытов на изолированных крысах и мышах изучался препарат мебикар — производное тетра-*N*-алкильных бициклических бисмочевин. Мебикар вводили в дозах 100, 250, 500 мг/кг (внб.) изолированным крысам и изолированным мышам.

У агрессивных животных мебикар 500 мг/кг (см. табл. 24) достоверно понижал агрессию, подавлял угрозы, но не влиял существенно на другие формы внутривидового

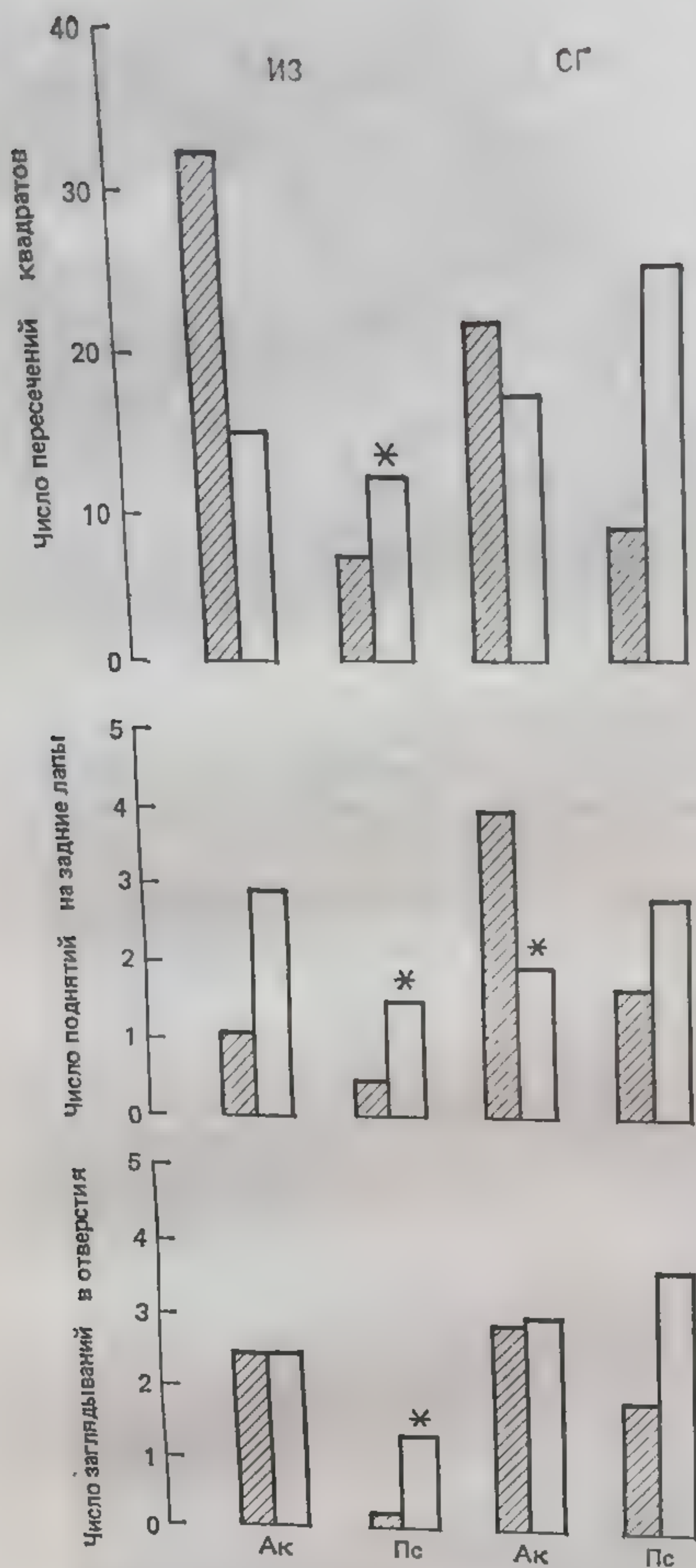


Рис. 46. Влияние мебикара (250 мг/кг) на поведение крыс в «открытом поле». Темные столбики — контроль; светлые — препарат. ИЗ — изолированные; СГ — сгруппированные крысы; Ак — активные; Пс — пассивные, * — изменения достоверны ($p < 0,05$), $n = 20$.

поведения. В дозах выше 1,5 мг/кг этанол подавляет агрессию. Следует отметить, что различия между дозами этанола, которые снижают агрессию и вызывают седацию, достаточно

поведения. По антиагрессивной активности препарат уступал БДЗ. Снижение ориентировочной активности наступало в дозах 500—1500 мг/кг, что совпадает с данными других авторов. В тесте «открытого поля» мебикар (250 мг/кг) усиливал двигательную и исследовательскую активность у пассивных животных (рис. 46) и понижал ее у активных, т. е. его действие было регулирующим и в большой мере зависело от индивидуальнотипологических особенностей животных.

Введение тревожным изолянтам этанола (1,5 г/кг) достоверно понижало проявления защиты и избегания. Низкие дозы этанола (0,5 мг/кг) при введении агрессивным изолированным мышам способны усиливать атаки и угрозы, повышать двигательную активность (см. табл. 23). Введение агрессивным изолянтам этанола в дозе 1 г/кг понижает, но не подавляет агрессию, достоверно увеличивает частоту полового исследования, но понижает груминг партнера и активные формы индивидуального

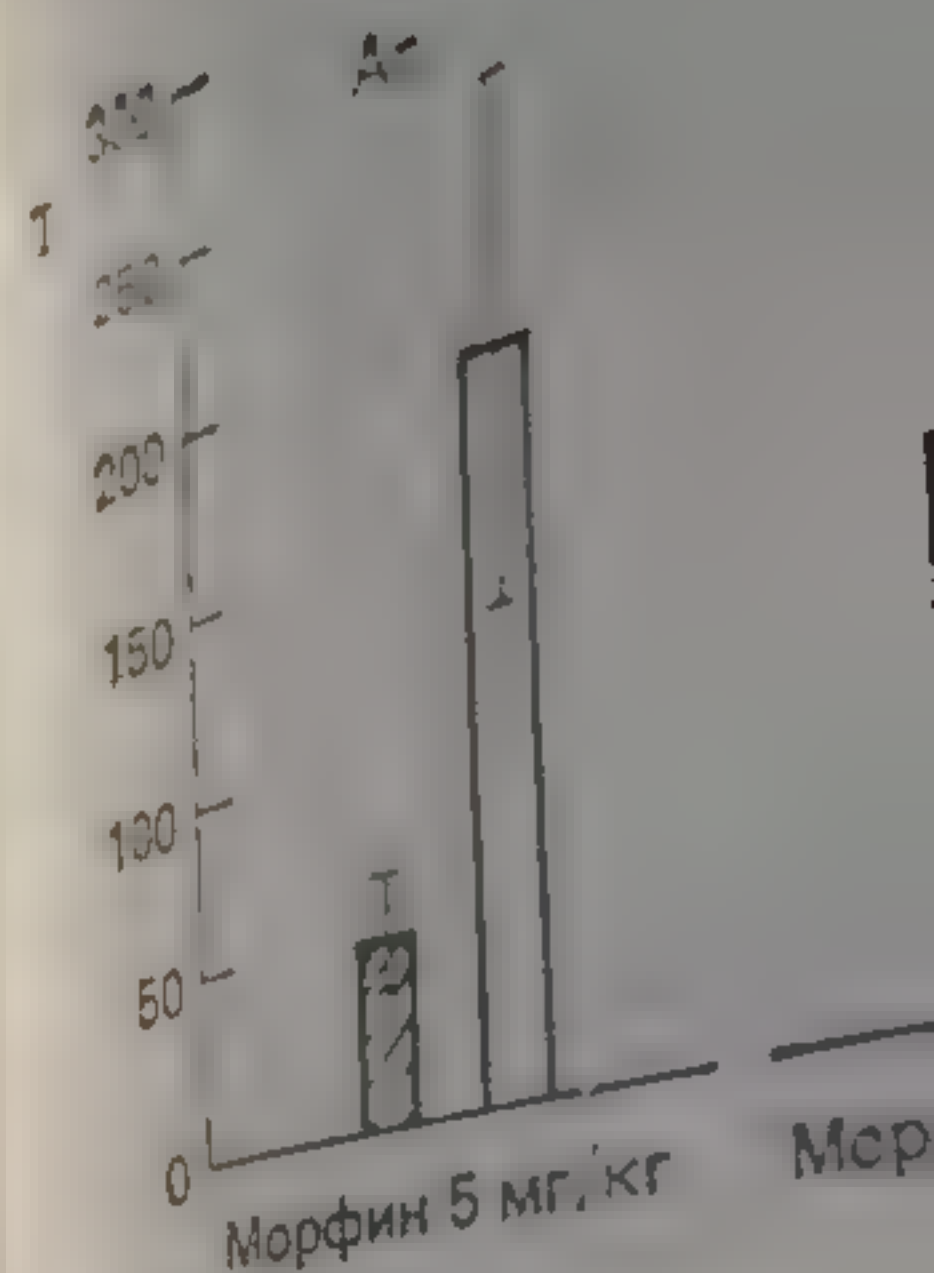


Рис. 47. Влияние морфина на агрессивное поведение мышей (на разность длительности агрессивного поведения — индивидуальное).

малы, что говорит о свойствах этанола.

В последние годы в экспериментальных исследованиях (Вальдман А. В., 1974) (1 мг/кг) высокоагрессивные внутривидовые партнеры, но не изолированные, морфин в дозе 5 мг/кг усиливает агрессию и общительность. Видуальное поведение собственного тела. По наблюдениям при исследовании. Следует отметить, что биологически важны (Вальдман В. П., 1974).

Введение морфина (10 мг/кг) приводит к изменению характера агрессивного поведения (рассмотрение) (чистку, груминг, исследование). У мышей агрессивная реакция на контакты, видимая

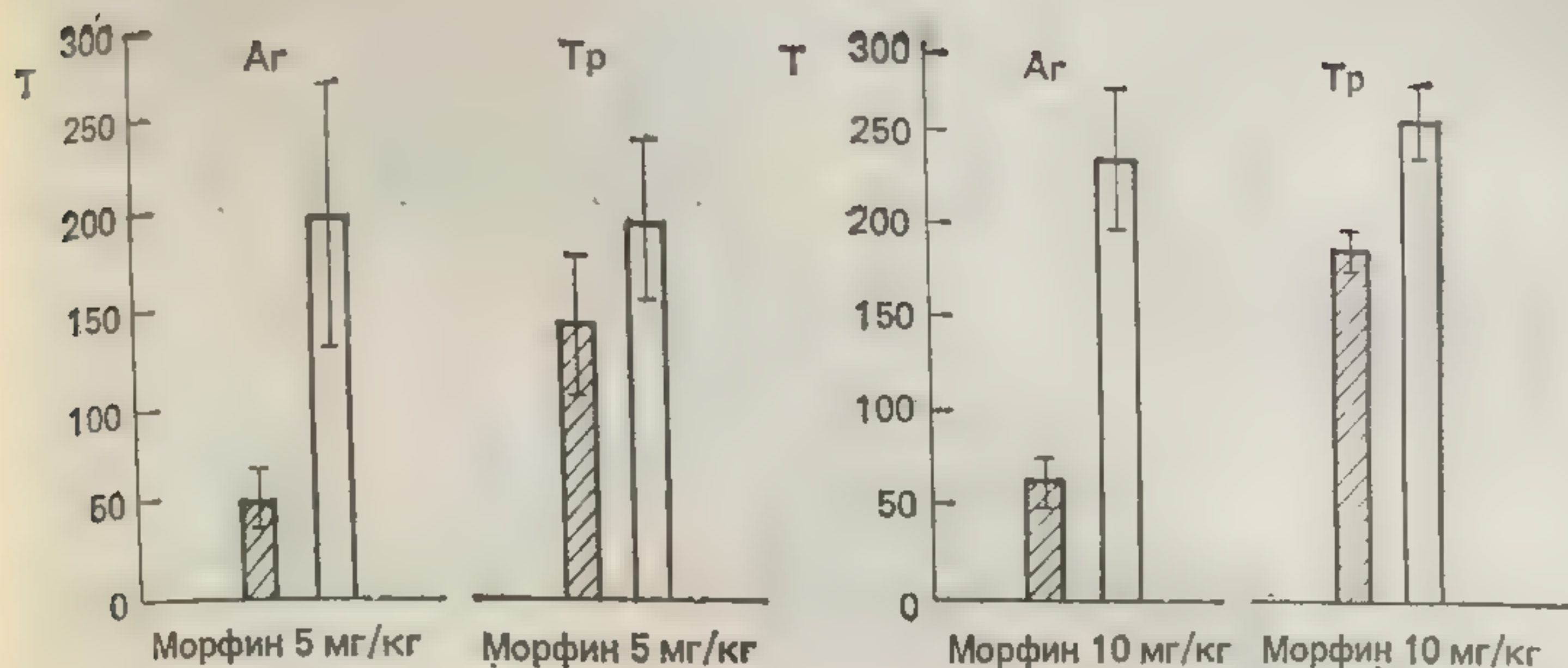


Рис. 47. Влияние морфина на индивидуальное поведение изолированных мышей агрессивной (на внешнюю провокацию — Ag) и тревожной (Tr) групп.

T — разность длительности актов во времени по сравнению с контролем ($M \pm m$); темные столбики — индивидуальное поведение вне контакта; светлые — общее (т. е. в контакте и вне его).

малы, что говорит о неспецифичности антиагрессивных свойств этанола.

В последние годы нами всесторонне изучались также поведенческие эффекты наркотического анальгетика морфина [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Введение морфина (1 мг/кг) высокоагрессивным животным усиливало элементы внутривидовой общительности — общее исследование партнера, но не изменяло достоверно агрессивное поведение. Морфин в дозе 5 мг/кг достоверно понижал внутривидовую агрессию и общительность. Воздействие препарата на индивидуальное поведение проявлялось в усилении груминга собственного тела. Полное подавление агрессивного поведения наблюдалось при увеличении дозы морфина до 10 мг/кг. Следует отметить, что в этих дозах подавлялись и другие биологически важные формы поведения изолянтов [Пошивалов В. П., 1974].

Введение морфина тревожным животным в дозе 5 и 10 мг/кг приводило к увеличению частоты индивидуальных форм поведения и снижению внутривидового поведения. Характерно, что у тревожно-пассивных изолянтов морфин увеличивал индивидуальное поведение вне контакта с партнером (рис. 47), а у агрессивных (в ответ на провокацию) мышей морфин повышал индивидуальные формы поведения (чистку, груминг собственного тела) в контакте с партнером. Иными словами, стремление к контакту у активных животных под действием морфина приобретало другие формы (агрессия замещалась грумингом в контакте с партнером). У мышей тревожно-пассивной группы (см. рис. 47) большая степень угнетения побуждения к внутривидовым контактам, видимо, свидетельствует о том, что в этом случае

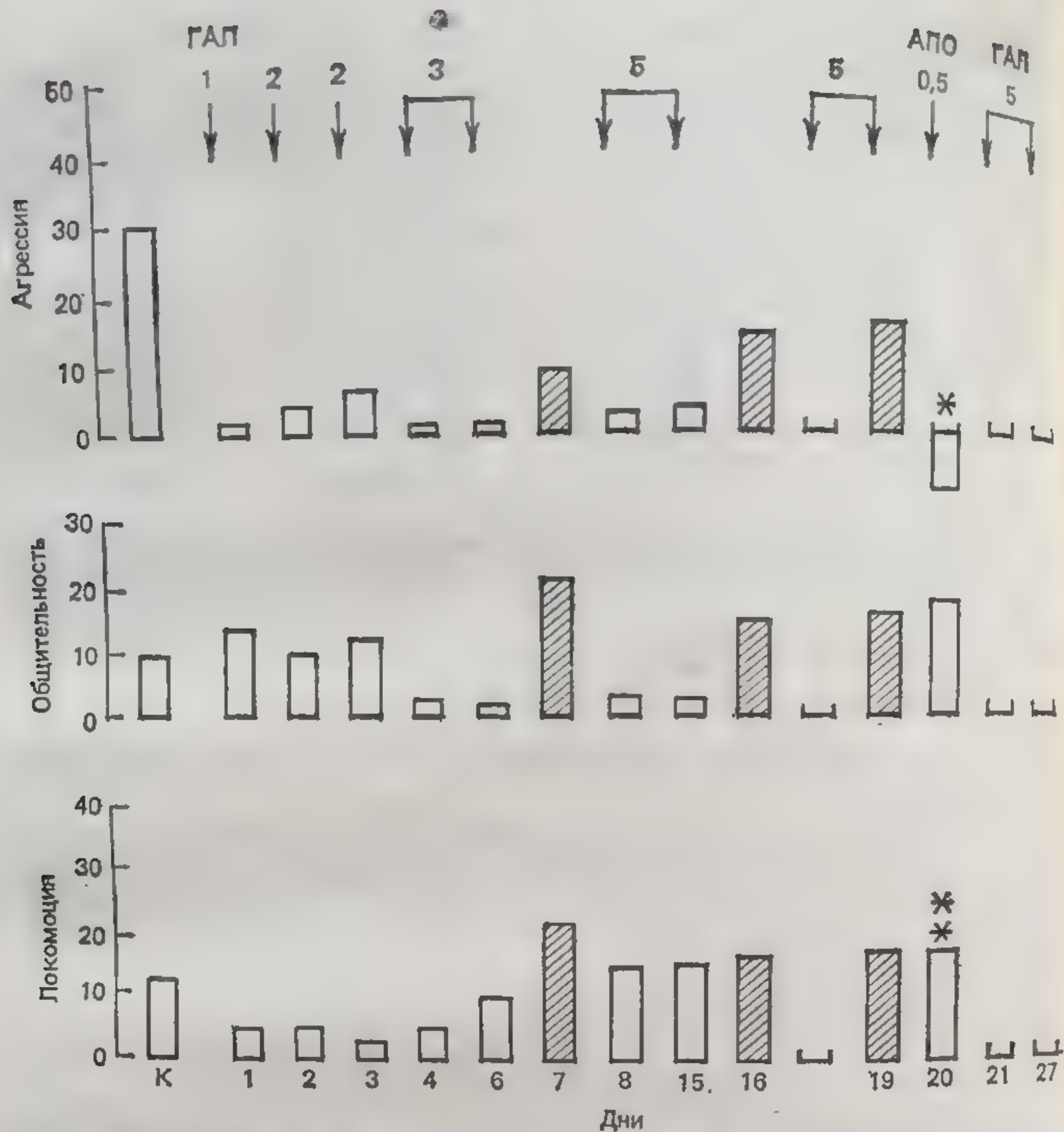


Рис. 48. Влияние хронического введения (27 дней) галоперидола (ГАЛ) в дозах 1—5 мг/кг на внутривидовую агрессию, общительность и индивидуальное поведение.

К — контроль; стрелки — дни инъекций; заштрихованные столбики — значение показателей после 24-часовой отмены галоперидола; АПО — апоморфин (0,5 мг/кг); * — инверсия агрессии в защиту; * — двигательная стереотипия.

возможна суммация индивидуально-типологических свойств животных и эффектов морфина.

В опытах на изолянтах изучалась одна из важнейших групп психодепрессантов — нейролептики. Использовались классические препараты этой группы — производные фенотиазина и бутирофенона (в дозах, соизмеримых с ED_{50} по тесту подавления условных оборонительных реакций). Введение аминазина (2,5—5 мг/кг), галоперидола (1—3 мг/кг), дроперидола (0,125—1,25 мг/кг) агрессивным изолированным мышам приводило к значительному подавлению агрессивного поведения и внутривидовой общительности. Это общеугнетающее действие существенно отличало препараты этой группы от веществ БДЗ ряда. Следует отметить, что под

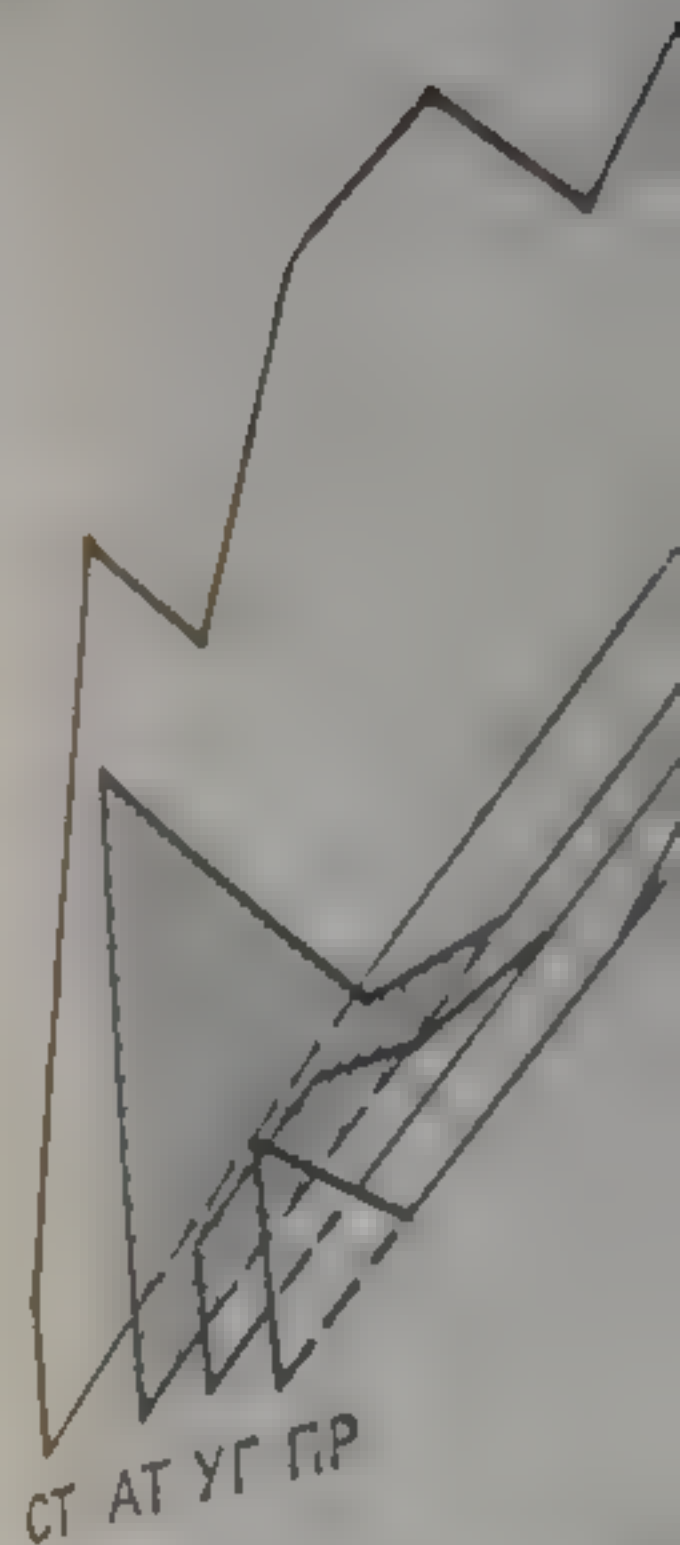


Рис. 49. Объемный эффект после пилюлы. ST — статические элементы, AT — активизация, UG — обнуление, GR — введение фенотиазина.

влиянием галоперидола, которые элементарно отвечают на действия галоперидола (до 3-го ряда с подавлением формы поведения, Острое введение ванного действия (50 мг/кг, в.м.), агрессии, не влияющей на возникновение внутривидовых форм поведения, понижает более изменения поведения.

Фторфеназин значительно снижал проставидное поведение, наступал позднее кратной инъекции. Фармакоэтанол использовался в качестве фенилалкифеин. Введение (0,5 мг/кг) по поводу атак с у

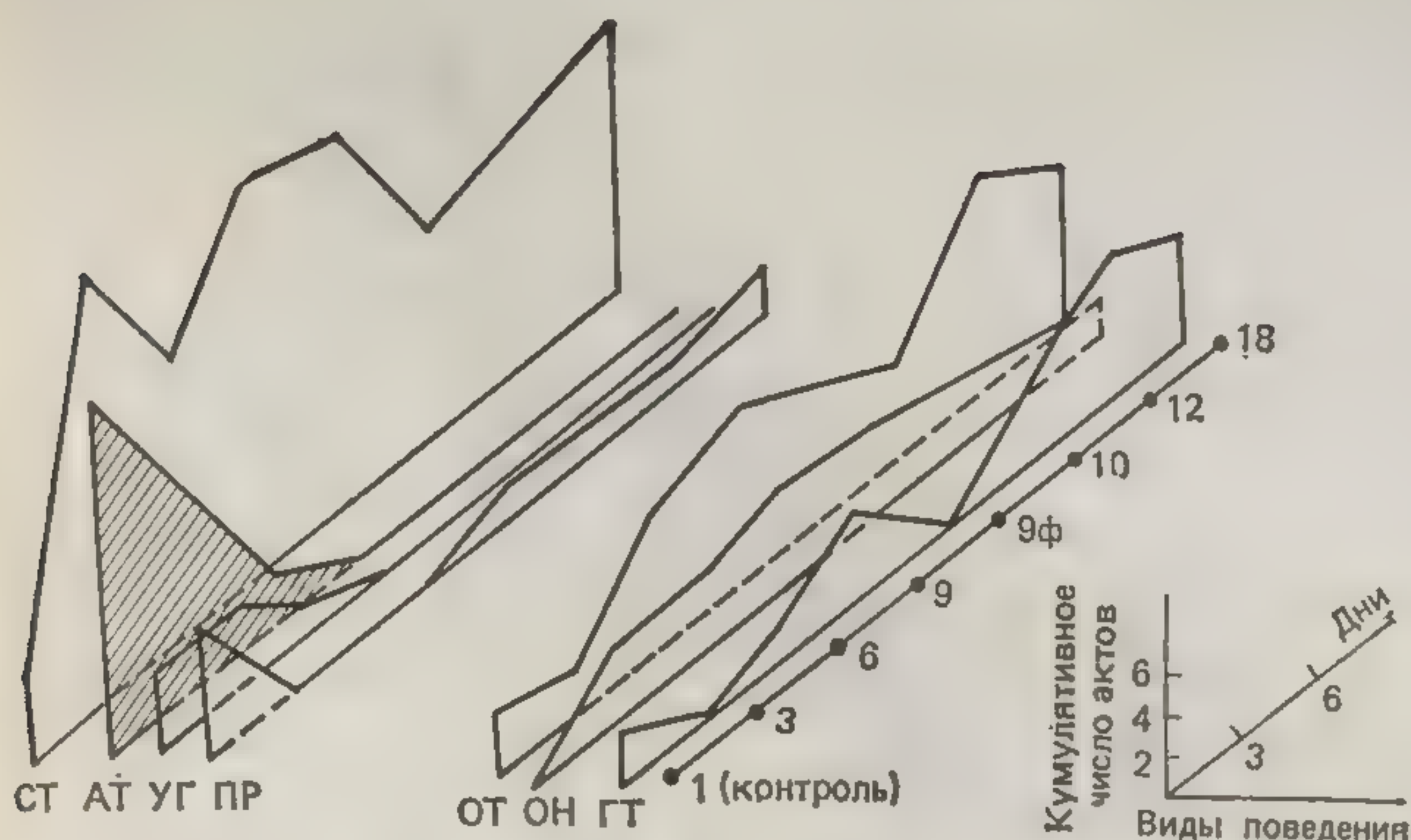


Рис. 49. Объемный график изменений поведения у изолянтов после пипотиазина-пальмитата (50 мг/кг).

СТ — статические элементы; АТ — атаки; УГ — угрозы; ПР — преследование; ОТ — обнюхивание тела; ОН — обнюхивание носа; ГТ — груминг тела; 9Ф — введение фенамина на 9-й день после первой инъекции нейролептика.

влиянием галоперидола (1 мг/кг) могли возрасти некоторые элементарные формы внутривидовой общительности в ответ на действия партнера (рис. 48), а повышение доз галоперидола (до 3—5 мг/кг) и дроперидола (до 1,25), наряду с подавлением общительности, усиливало защитные формы поведения, возникавшие в ответ на действия партнера.

Острое введение производных фенотиазина пролонгированного действия, в частности пальмитата пипотиазина (50 мг/кг, в.м.), через 60 мин не подавляет, но снижает агрессию, не влияет на проявления угрозы (рис. 49), способствует возникновению у изолянтов простых ответных форм внутривидовой общительности (обнюхивания носа) и понижает более сложные (груминг тела партнера). Все эти изменения происходят на фоне возрастания статических форм поведения.

Фторфеназин-деканат (50 мг/кг в.м. через 60 мин) незначительно снижал агрессию, не влиял на амбивалентность, не влиял на индигированные простые формы общительности, не влиял на индивидуальное поведение (рис. 50). Следует отметить, что выраженный поведенческий эффект у депо-нейролептиков наступал позднее, т. е. на 6—9-й день после первой однократной инъекции.

Фармакоэтологические спектры психостимуляторов. Нами использовались классические психостимуляторы — производное фенилалкиламина фенамин и производное пуринов кофеин. Введение высокоагрессивным изолянтам фенамина (0,5 мг/кг) потенцирует эффекты изоляции: повышает частоту атак с укусами, усиливает моторную активность, сни-

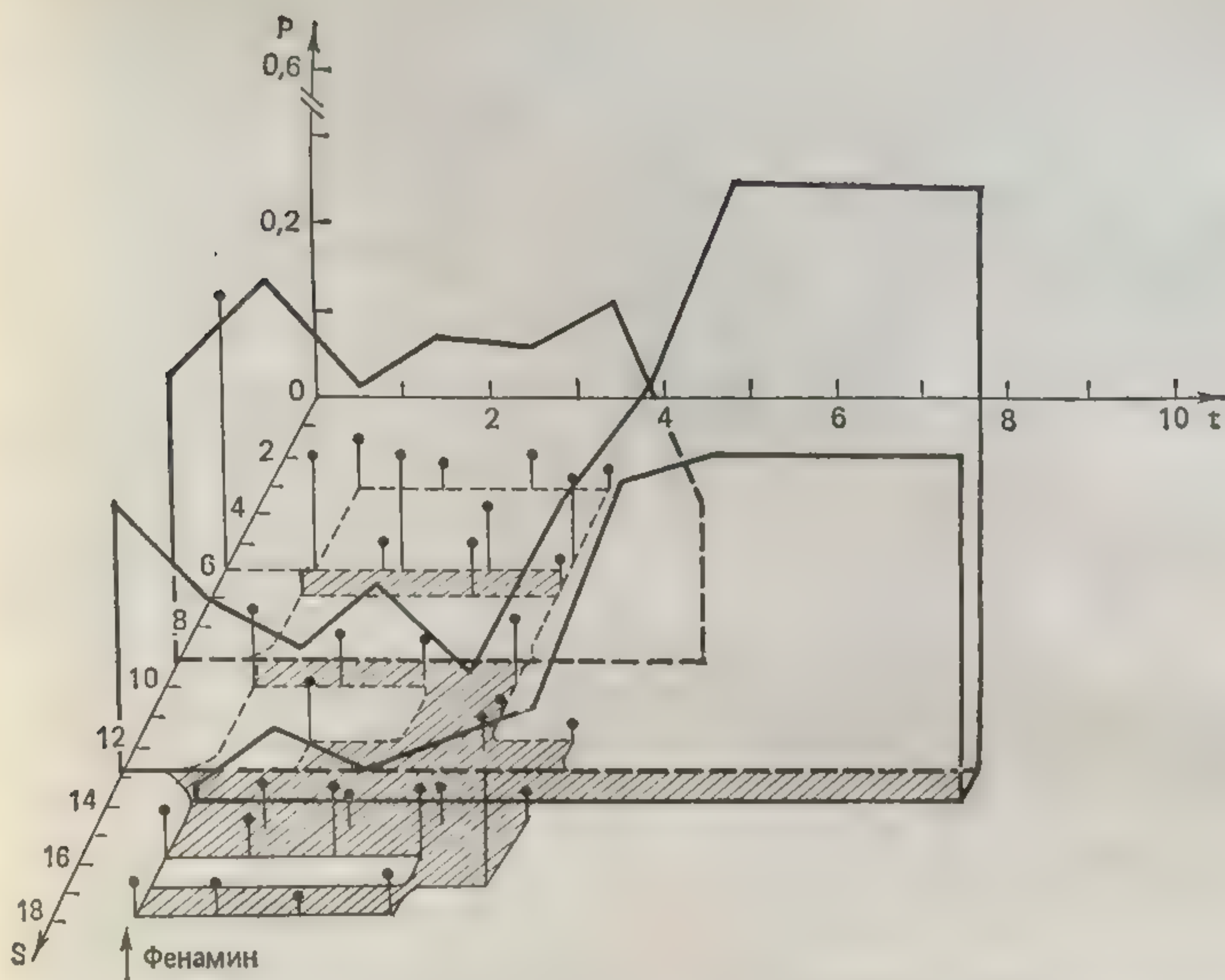


Рис. 51. Изменение статистических вероятностей появления поведенческих актов во времени у изолированных мышей под действием фенамина.

По оси S — номера поведенческих актов; по оси P — значение частот (статистических вероятностей) поведенческих актов; по оси t — время (в минуту). Плоскость St, ограниченная тонкой штриховкой, показывает изменения в спектре поведения. Пло-
 скости, параллельные Pt, ограничивают значения вероятностей для трех наиболее
 значимых состояний: 9 — атака; 13 — локомоция; 14 — подъемы на задние лапы. По-
 минутные значения частот других состояний обозначены вертикальными линиями:
 3 — обнюхивание тела; 6 — обнюхивание гениталий; 7 — груминг загривка; 10 — пре-
 следование; 11 — угроза; 12 — вибрация хвостом; 15 — сидит; 16 — груминг тела;
 17 — циркуляция; 18 — отход (отступление).

процессов (всего проанализировано с помощью ЭВМ ЕС-1022 12 000 состояний), представлены на объемном графике (рис. 51) и диаграмме (рис. 52). График отражает измене-
 ние статистических вероятностей (частот) появления всех
 возможных состояний за каждую минуту опыта (всего 10 мин) под влиянием фенамина, дает в основном количе-
 ственную (цифровое значение частот) и обобщенную качест-
 венную (появление или исчезновение отдельных единиц по-
 ведения) характеристику динамики поведения в условиях
 действия фармакологического фактора. Выявлено, что, на-
 чиная с 4-й минуты опытов, спектр поведенческих актов,
 характерный для изолированного самца, взаимодействующего
 с партнером, начинает под действием фенамина сужаться,
 частота появления агрессивного поведения уменьшается,
 внутривидовая общительность (состояния 3 и 6, коды состо-
 яний см. также табл. 2) подавляется, а частоты локомоции
 (состояние 13) и подъемов на задние лапы (состояние 14)

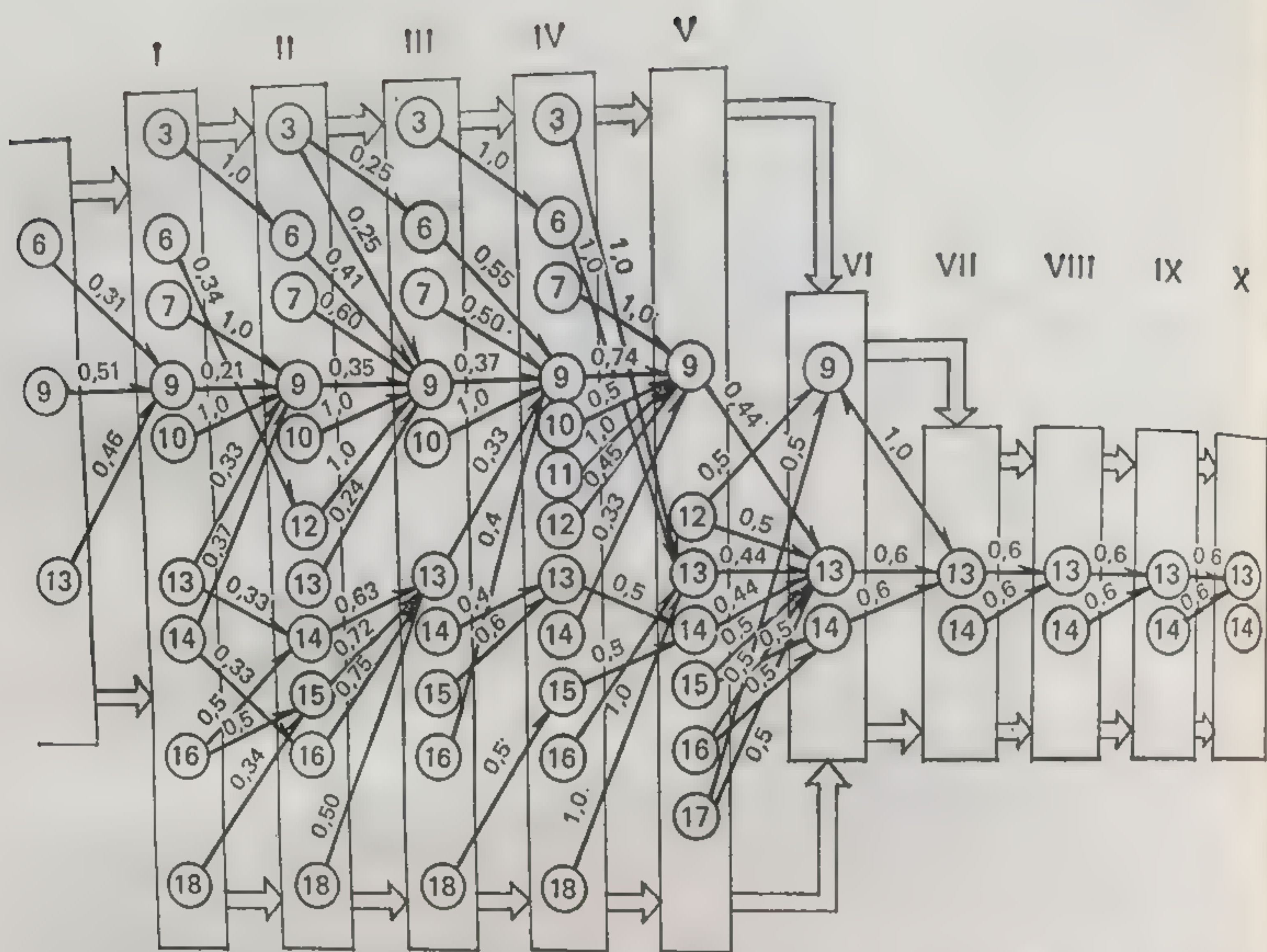


Рис. 52. Структура основных диадных переходов поведенческих актов у изолированных мышей под действием фенамина (5 мг/кг).

В кружках — номера поведенческих актов (обозначения, как на рис. 51); черные стрелки — наиболее вероятные пути переходов элементов, цифры над стрелками — значения вероятностей переходов; светлые широкие стрелки — причинно-следственная связь элементов; минуты обозначены римскими цифрами; прямоугольники — ограничивают элементы поведения за 1 мин опыта. Структуру диадных переходов у изолированных мышей в контроле см. рис. 53.

возрастают. Этот процесс изменения поведения прогрессирует во времени и достигает наибольшей выраженности к 6-й минуте, т. е. через 6 дискрет анализа система переходит в стационарное состояние (т. е. частоты возникновения двух состояний 13 и 14 не зависят от времени).

Более детальная качественная характеристика процесса изменения поведения может быть получена при расчете наиболее вероятного пути следования отдельных элементов поведения, между которыми обнаруживается определенная вероятностная связь. Результаты этих расчетов (поминутный анализ частот диадных переходов всех регистрируемых поведенческих единиц) показаны на рис. 52, где изображены не все возможные, а только наиболее значимые направления наблюдаемых поведенческих переходов. Видно, что с 1-й по 4-ю минуты переходы поведенческих актов осуществляются чаще из различных состояний (например: 3, 6, 7, 10, 12, 13) в состояние 9 (атака) или состояний 14, 15, 16, 18 (см. также табл. 2) в состояние 13 (локомоция), причем состояние 10 (преследование) и состояние 7 (груминг за-гривка — груминг агрессивный) показывают высокую веро-

Следует отметить, что в процессе эксперимента на задние лапы животного накладывается сетка, которая изменяется в зависимости от поведения животного. В отдельные элементы конечного итоге состояний из одного состояния переходящими, не зная, что происходит. Следует отметить, что в поведенческом спектре свойство поглощения при попадании в течение больших, та, отрезков времени состояния 13 и 14, что приводит к марковскому процессу, который не наблюдается в других случаях. Таким образом, в поведении изолированных мышей можно выделить две основные поведенческие единицы, которые описываются стационарными вероятностями переходов, изменяющимися во времени (стационарно), проявилось (дискретно) в вероятности, изменяющихся в стационарных условиях. В поведенческом спектре можно выделить две основные поведенческие единицы, которые описываются стационарными вероятностями переходов, изменяющимися во времени (стационарно), проявилось (дискретно) в вероятности, изменяющихся в стационарных условиях. В поведенческом спектре можно выделить две основные поведенческие единицы, которые описываются стационарными вероятностями переходов, изменяющимися во времени (стационарно), проявилось (дискретно) в вероятности, изменяющихся в стационарных условиях.

ятностную связь с состоянием 9 (атака). В целом весь комплекс поведенческих элементов в пределах 4 дискрет направлен на реализацию программы агрессивного поведения. Следует отметить, что отдельные элементы поведения могут группироваться в связанные между собой последовательности, отражающие программу поведения. После 4-й минуты переходы из различных состояний осуществляются преимущественно в состояние 13 (локомоция) и 14 (подъемы на задние лапы), т. е. в интервале 5-й и 6-й дискрет резко изменяется частотная связь между отдельными группами элементов, и агрессивное поведение трансформируется в отдельные элементы индивидуального поведения, причем в конечном итоге статистические вероятности (частоты) переходов из одного состояния (13) в другое (14) становятся постоянными, не зависят от времени (что подтверждает переход поведения мышей в стационарную фазу).

Следует отметить, что в условиях действия фенамина (а также любых других препаратов, приводящих к сужению поведенческого спектра) цепь поведенческих актов (в математическом выражении — марковская цепь) приобретает свойство поглощаемости, т. е. присутствуют такие состояния, при попадании в которые не наблюдается выхода из них в течение больших, соизмеримых с длительностью эксперимента, отрезков времени. В обсуждаемых опытах (см. рис. 52) состояния 13 и 14 являются хорошим примером поглощаемости марковской цепи, так как на протяжении ряда дискрет не наблюдается переходов из указанных состояний в другие.

Таким образом, этот детальный анализ показывает, что в поведении изолянтов, получавших фенамин, можно выделить две основные фазы, которые отличаются по математическому описанию: 1-я фаза — когда статистические вероятности переходов поведенческих актов из одного в другой изменяются во времени, зависят от времени (поведение не стационарно), например, когда действие фенамина еще не проявилось (до 4-й минуты); 2-я фаза — когда статистические вероятности переходов из одного состояния в другое не изменяются во времени, не зависят от времени (поведение стационарно), например, когда эффект фенамина четко выражен (после 6-й минуты). Эти примеры динамики этологических спектров действия фенамина (по дискретам) имеют принципиальное значение для обобщенного математического описания внутривидового поведения, построения модели «де-социализирующего» эффекта психотропных средств (модели патологии внутривидового поведения).

Полученные нами фармакоэтологические спектры психодепрессантов и психостимуляторов могут быть рассмотрены в аспекте регулирующих воздействий указанных веществ на

фиксированные формы внутривидовой агрессии, тревоги и резко сниженной внутривидовой общительности [Пошивалов В. П., 1974, 1982; Вальдман А. В., Пошивалов В. П., 1980].

При рассмотрении закономерностей «доза-эффект» наблюдаются известные сходства в эффектах изученных психодепрессантов (производных БДЗ, аналогов ГАМК, этанола и т. п.). Общие закономерности в эффектах проявляются в двухфазности действия на одни формы поведения (например, агрессию) и однофазности — на другие (например, амбивалентность). В малых дозах (меньших, чем ED_{50} , по антиконфликтному тесту) производные БДЗ, аналоги ГАМК, этанол усиливают внутривидовую агрессию, т. е. усиливают заторможенную внешним фактором (изменение обстановки, появление противника) патологическую активность. Этот эффект совпадает с подавлением поведенческих проявлений амбивалентности (т. е. конфликта: приближение — избегание) и может быть оценен как транквилизирующий в самом широком понимании этого действия.

Увеличение доз производных БДЗ подавляет не только амбивалентность, но также агрессию (при одновременном усилении внутривидовой общительности). Следует отметить, что у тревожных мышей торможение поведенческих проявлений защиты и избегания примерно соответствует по диапазону доз действию в «антиконфликтном тесте» (для диазепама 5 мг/кг) [Морозов И. С., Воронина Т. А., 1981], а достоверное усиление общительности проявляется в дозах, значительно меньших (для диазепама — 0,5 мг/кг).

Видимо, группа тревожно-пугливых изолянтов является более адекватной, «профильной» для оценки именно транквилизирующих эффектов психодепрессантов. Это мнение может быть поддержано также результатами, полученными М. Krsiak и соавт. (1974), М. Krsiak (1975).

Если расположить в порядке наибольшей чувствительности к угнетающим эффектам БДЗ мотивационные формы поведения изолянтов, то такой ряд будет выглядеть следующим образом: амбивалентность > защита > агрессия > общительность > индивидуальное поведение. Таким образом, мотивационно-двойственное поведение (амбивалентность) наиболее чувствительно к действию производных БДЗ ряда у мышей различных групп (как агрессивных, так и тревожных). Индивидуальное поведение изолянтов было в наибольшей степени устойчиво к угнетающим эффектам БДЗ. Острые эффекты БДЗ, их фармакоэтологические спектры могут представлять хорошую фармакологическую модель нормализующего эффекта веществ на патологическое внутривидовое поведение, причем эта нормализация может быть количественно охарактеризована не только по частоте возникающих

Натрия оксидбутир
в дозе 100 мг/кг (ан
ум только в дозе
Т. А., 1981]. Если
достаточно специфич
аналогов ГАМК (в
ея при достаточно
продит высокоспеци
риях специфическо
ведения и разраб
афичности детали
Учитывая, что
позитивные средства
рым сходством в с
агнессивное де
могут иметь общи
бензодиазепинов м
действия [Островс
Costa E. et al., 1976
Анализ нейроэ
фекта диазепама
лин, пикротоксин
внутривидового п
вызывают инверс
ко активизируют
снижают седацию
инъекций диазеп
в реализации сед
Мебикар и э
нов (диазепаму
понижал агресси
в меньших дозах
Результаты, по

у животных поведенческих актов, но также по их взаимосвязи и взаимозависимости.

Следует отметить, что первичные изменения в амбивалентности происходят также при использовании у изолянтов аналогов ГАМК (фенибут 50 мг/кг) в дозах, эффективных в «антиконфликтном тесте» (при подходе животных к поилке и получении наказующих стимулов вместо подкрепляющих) [Морозов И. С., Воронина Т. А., 1981]. Собственно этологические критерии амбивалентности в широком плане мало анализировались. Известно, что амбивалентность у изолянтов выражается вибрацией хвостом и возникает у мышей часто в ситуации конфликта, когда мышам не дают приблизиться к пище [Crowscroft P., 1966] или когда мышь сталкивается с незнакомым объектом [Пошивалов В. П., 19786].

Натрия оксibuтират подавлял амбивалентное поведение в дозе 100 мг/кг (антиконфликтное действие было выраженным только в дозе 350 мг/кг) [Морозов И. С., Воронина Т. А., 1981]. Если амбивалентное поведение подавлялось достаточно специфически, то антиагрессивное действие у аналогов ГАМК (в отличие от производных БДЗ) проявляется при достаточно существенном уровне седации и не выглядит высокоспецифическим. Вопрос об этологических критериях специфичности влияния веществ на отдельные формы поведения и разработка формализованных показателей специфичности детально излагаются в настоящей главе далее.

Учитывая, что малые дозы аналогов ГАМК (ГАМК-позитивные средства) и бензодиазепины обладают некоторым сходством в фармакоэтологических спектрах действия, антиагрессивное действие и другие эффекты этих веществ могут иметь общие механизмы. В частности, производные бензодиазепинов могут иметь ГАМК-ергические компоненты действия [Островская Р. У., 1979; Андреев Б. В. и др., 1979; Costa E. et al., 1976, 1978; Haefely W., 1978].

Анализ нейроэтологических механизмов однократного эффекта диазепама показал, что антагонисты ГАМК (биккуллин, пикротоксин) не восстанавливают специфических форм внутривидового поведения, подавленного диазепамом, однако вызывают инверсию агрессивного поведения в защитное, рез-вызывают индивидуальное поведение (локомоцию), ко активируют индивидуальное поведение (локомоцию), снижают седацию. Таким образом, в условиях однократных инъекций диазепама ГАМК-механизмы играют важную роль в реализации седативного эффекта.

Мебикар и этанол уступали производным бензодиазепинов (диазепаму и др.) в антиагрессивном действии. Этанол понижал агрессию в дозах, вызывавших седацию и атаксию. в меньших дозах он усиливал внутривидовую общительность. Результаты, полученные в опытах с этанолом, могут быть

поддержаны сходными данными, полученными на идентичной модели [Miczek K. Krsiak M., 1979].

Агенист опиатов морфин в диапазонах анальгетических доз подавлял агрессию, тревогу и общительность изолянтов с одновременной активацией поведения груминга вне зависимости от того, какой группе животных препарат вводили. В меньших дозах (близких к анальгетическим) эффективность воздействия морфина на внутривидовое поведение зависела от индивидуально-типологических особенностей животных: стремление к внутривидовым контактам в меньшей степени подавлялось у активных, агрессивных животных.

Психодепрессанты из группы нейролептиков в условиях однократного введения (в диапазонах доз, сравнимых с подавлением условнорефлекторного избегания) подавляли как агрессию, так и внутривидовую общительность, что их существенно отличало от транквилизаторов БДЗ ряда. Особенности этологических спектров этой группы, в частности производных бутирофенона (галоперидол, дроперидол), было усиление проявлений защиты после введения препаратов агрессивным животным. Малые дозы нейролептиков («транквилизирующие») на фоне некоторой общей депрессии внутривидового поведения могли незначительно усиливать элементарные формы внутривидовой общительности.

Полученные фармакоэтологические спектры психодепрессантов отражают сигнатуры (наборы свойств) характерных прототипов транквилизаторов (БДЗ ряда), транквило-седативных средств (аналоги ГАМК) и нейролептиков (фенотиазинов и бутирофенонов). При использовании препаратов этих групп в диапазонах доз, близких к среднеэффективным по известным скрининг-моделям, различия в их эффектах настолько велики, что эти спектры могут быть применены в качестве референтных для изучения действия новых биологически активных соединений на внутривидовое и индивидуальное поведение.

Рассматривая полученные результаты в аспекте регулирующих воздействий психодепрессантов и психостимуляторов на патологическое поведение изолянтов, следует отметить, что большинство психодепрессантов оказывает антиагрессивное действие. Такая направленность действия этих препаратов хорошо известна из многочисленных предыдущих исследований. Однако этологическая оценка ряда показателей внутривидового и индивидуального поведения, оценка характера построения внутривидового поведения, его программы выявляет и другие качества психофармакологического действия. Главное из них — достижение (даже временное) нормализации внутривидового поведения (для препаратов БДЗ ряда, аналогов ГАМК). Приведенные в табл. 19, 20 и 21

данные показывают, что критериями нормализующего внутривидового поведения эффекта можно признать появление у ранее агрессивных или тревожных изолянтов поведенческих элементов, связанных с внутривидовой общительностью. Соотношение частот агрессии и общительности может быть самой простой мерой нормализации. Более сложной, но и более объективной мерой является восстановление не только частоты поведенческих актов (присущей нормальным животным), но также взаимосвязи и последовательности актов, т. е. программы поведения. Разумеется, такого рода оценка требует специального математического и программного обеспечения исследований, возможности которых и продемонстрированы в настоящей работе.

Следует, однако, отметить, что нормализующий внутривидовое поведение эффект в условиях однократного введения некоторых психодепрессантов носит временный характер. Он не стоек: после прекращения фармакологического действия препарата вновь появляются прежние формы и прежняя структура поведения, т. е. поведение снова приобретает патологический характер.

Это указывает на то, что при однократном введении психотропные средства не способны воздействовать на «первичный патологический процесс», ответственный за фиксацию определенной структуры поведения (матрицы долгосрочной памяти?). Видимо, фармакологическое влияние распространяется только на механизмы, опосредующие реализацию поведенческих проявлений. Этот вывод имеет принципиальное значение для поиска новых путей закрепления полученного фармакологического эффекта.

Детализация фармакоэтологических спектров психостимуляторов, в частности фенамина, показала, что в условиях острого введения они могут служить хорошим прототипом фармакологической модели ненормального внутривидового поведения (моделью «десоциализирующего» эффекта психотропных средств), сопровождающегося ненормальным усилением отдельных форм индивидуального поведения.

В целом, сравнивая этологические спектры действия психодепрессантов и психостимуляторов, можно констатировать, что в условиях острого введения многие психотропные средства с большей или меньшей специфичностью способны подавлять агрессивное поведение или тревогу, но только препараты бензодиазепинового ряда достаточно избирательно восстанавливают (на срок действия препарата) внутривидовую общительность неагрессивного характера (медазепам, БД-634, диазепам, феназепам); происходит кратковременная перестройка программы поведения животных, нормализация поведения в целом.

Сохранение внутривидовой общительности является важным фактором, который может обеспечить полное восстановление и нормализацию внутривидового поведения при взаимодействии в группе. Окончательным критерием нормализующего действия веществ может быть, на наш взгляд, адекватное поведение в группе сородичей: препарат не должен нарушать возможностей адаптации к меняющимся условиям взаимодействия животных в группе, т. е. строить свое поведение в связи с поведением партнеров, в связи с объективными условиями на протяжении достаточно длительного промежутка времени.

Учитывая, что однократное введение психодепрессантов не дает стойкого, нормализующего внутривидовое поведение действия, логическим продолжением экспериментов (с аналогичной оценкой и трактовкой эффектов веществ) должны быть опыты с пролонгированным введением препаратов или использованием депо-препаратов.

ЭТОЛОГИЧЕСКИЕ СПЕКТРЫ ПСИХОДЕПРЕССАНТОВ И ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Использование психодепрессантов и психостимуляторов в условиях острого введения показывает возможности только фазовых изменений в поведении, которые, как правило, не стойки и отражают временное воздействие веществ на рецепторный аппарат нервных клеток и процессы нейрохимической передачи в синапсах. Проблема закрепления полученного поведенческого эффекта или его успешного поддержания в настоящее время наиболее актуальна. Эта проблема связана с изучением действия веществ на поведение в условиях субхронического и хронического введения. Собственно, именно таким образом преимущественно используются нейрорепрессанты, транквилизаторы и антидепрессанты в клинической практике.

Имеющиеся исследования убедительно показывают, насколько глубокие изменения происходят в рецепторном ДА-и НА-аппарате при длительном применении нейрорепрессантов, антидепрессантов и психостимуляторов [Алликметс Л. Х., 1976; Алликметс Л. Х., Жарковский А. М., 1981; Cools A. Van Rossum J., 1980; Spano P. et al., 1981; Gessa G., 1981].

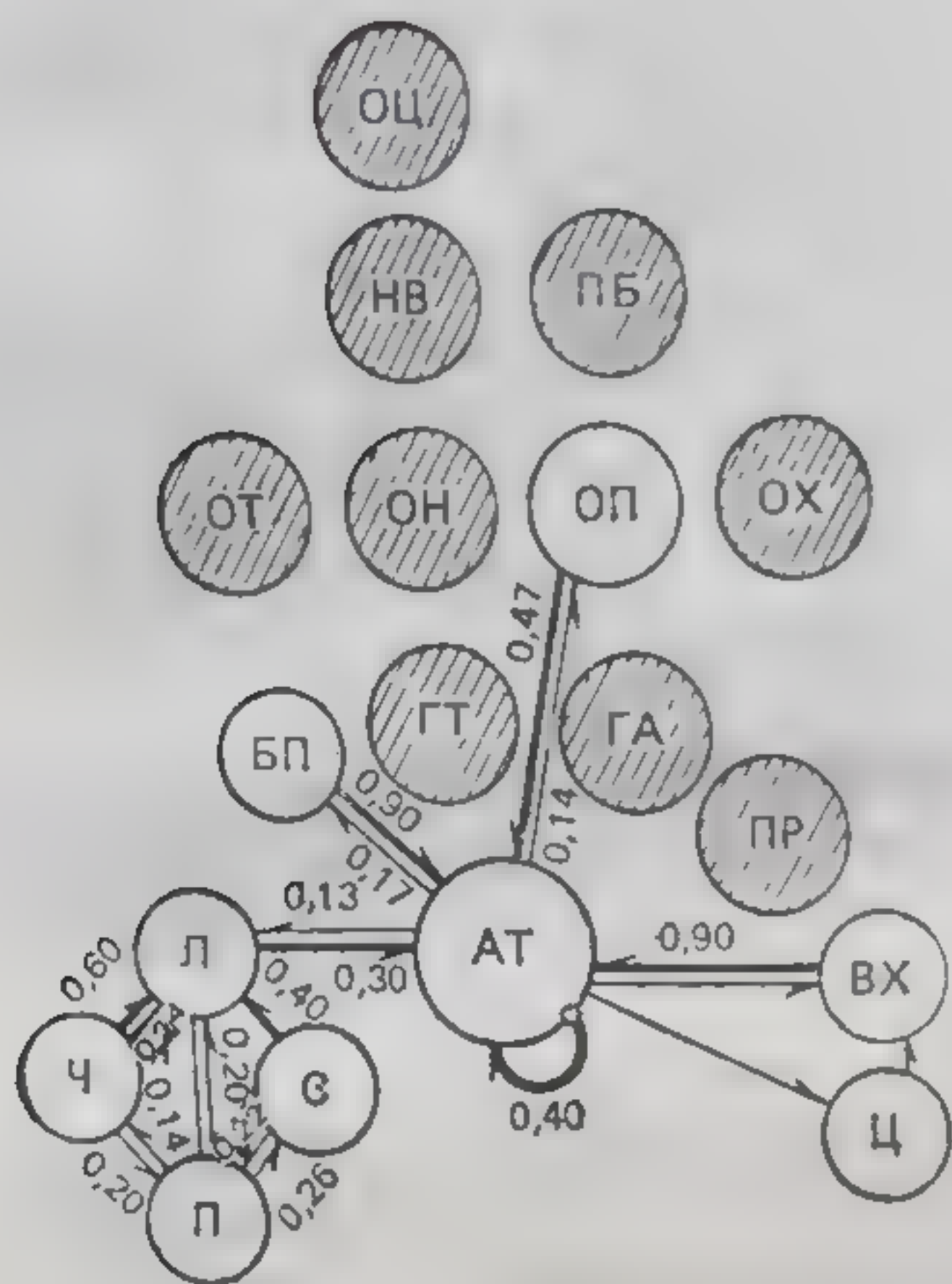
В этих условиях этологические спектры действия психотропных средств могут существенно отличаться от исходных, полученных при однократном введении. Видимо, следует ожидать существенных изменений и в динамике возможных нормализующих эффектов препаратов на внутривидовое поведение.

Исходя из этого, в данном разделе изложены результаты изучения этологических спектров депо-нейролептиков и транквилизаторов в условиях хронического введения, разработки фармакоэтологической модели эффекта нормализующего и эффекта, усугубляющего патологию внутривидового поведения, изучения возможностей получения стойкого фиксированного изменения структуры внутривидового поведения на основе комбинированных воздействий на патологическое поведение, разработки на этологической модели нового подхода к анализу действия антидепрессантов (в частности, их эффектов, касающихся нормализации внутривидового поведения).

Этологические спектры депо-нейролептиков и некоторых транквилизаторов как фармакоэтологическая модель эффекта, нормализующего внутривидовое поведение. Депо-нейролептики (пипотназин-пальмитат, фторфеназин-деcanoат) вводили высокоагрессивным изолированным мышам с резко измененным внутривидовым поведением, подавленной внутривидовой общительностью. Пипотназин-пальмитат (50 мг/кг в.м.) способен нормализовать внутривидовое поведение агрессивных изолянтов. Это действие проявляется в том, что на фоне снижения некоторых форм индивидуального поведения, некоторой атаксии резко угнетаются все проявления агрессии и угрозы, подавляется вызванная длительной изоляцией патология полового поведения (гомосексуальное поведение самцов).

К 18-му дню экспериментальной терапии препаратом возрастает внутривидовая видотипичная общительность, снижаются амбивалентные формы поведения, активируются специфические формы роющей активности, усиливается пищевое поведение (см. рис. 49).

Следует подчеркнуть, что пипотназин-пальмитат способен не только изменять частоту возникновения поведенческих актов, но также их последовательность и взаимозависимость, т. е. программу поведения, причем под влиянием хронического эффекта препарата программа поведения напоминает ту, которая наблюдается у нормальных животных, не содержащихся в изоляции. На рис. 53 представлены изменения статистических вероятностей диадных переходов наиболее значимых поведенческих актов у изолированных мышей, а на рис. 54 — у подвергавшихся воздействию пипотназина-пальмитата изолянтов. Следует отметить, что препарат восстанавливает многие формы внутривидовой общительности и вероятностную (частотную) связь отдельных поведенческих единиц. В целом следует отметить, что программа поведения единиц, получавших пипотназина-пальмитат, в большей степени подобна программе нормальных, чем изолированных животных.



53

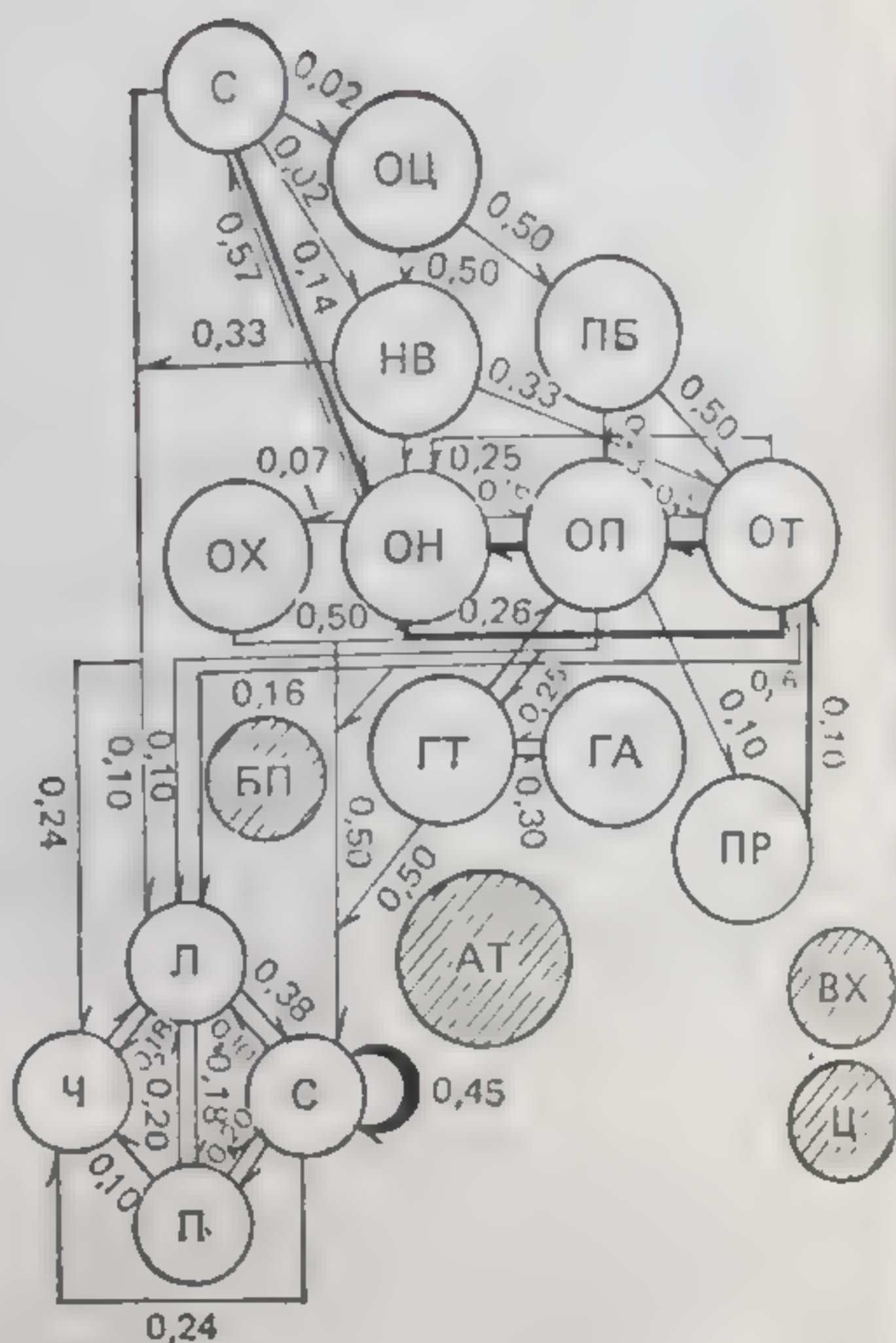
Рис. 53. Диаграмма диадных переходов высокозначимых поведенческих актов (светлые кружки) у изолянтов в контроле.

Высокозначимые акты: ОП — обнюхивание половое; БП — боковое приближение; АТ — атака; ВХ — вибрация хвостом; Ц — циркуляция; Л — локомоция; Ч — чистка; С — сидит; П — подъемы на задние лапы. Низкозначимые акты (заштрихованные кружки): ОЦ — оцепенение; НВ — напряженное внимание; ПБ — приближение; ОН — обнюхивание тела; ОХ — обнюхивание носа; ОХ — обнюхивание хвоста; ГТ — груминг тела; ГА — груминг агрессивный (загривка); ПР — преследование. Толстые стрелки — высокозначимые переходы. Цифры над стрелками — статистические вероятности переходов.

Рис. 54. Диаграмма диадных переходов высокозначимых поведенческих актов у изолянтов, получавших пипотиазина-пальмитат (50 мг/кг, 9-й день после внутримышечной инъекции).

Обозначения, как на рис. 53.

Фторфеназин-деканат (50 мг/кг в.м.) у агрессивных изолированных мышей резко понижал количество атак (см. рис. 50) к 6-му, 9-му и 12-му дню тестирования эффектов, с одновременным повышением внутривидовой общительности, в частности обнюхивания тела, носа, а также проявлений груминга по отношению к партнеру. Однако амбивалентные реакции несколько усиливались к 12-му дню тестирования. Максимум снижения индивидуального поведения наблюдался на 6—9-й день. Снижение агрессивного поведения наблюдалось до 21-го дня (по отношению к исходным контрольным значениям), а повышение внутривидовой общительности — до 12-го дня. Затем, к 35-му дню тестирования, показатели индивидуального и внутривидового поведения приближались к исходным, а к 50-му и 60-му дню (когда препарат уже выводился из организма) агрессия возрастала выше исходных показателей.



54

Фенамин (3 мг/кг), введенный на фоне пипотиазина-пальмитата, не вызывает стереотипии и не восстанавливает агрессивное поведение, но усиливает тенденцию к возникновению амбивалентных форм поведения. Отсутствие типичных эффектов фенамина в условиях введения пипотиазин-пальмитата (см. рис. 49) свидетельствует о наличии НА- и ДА-литических компонентов в действии этого препарата, с одной стороны, а с другой — о важности функциональной активности НА- и ДА-рецепторов в интеграции агрессивного поведения.

Ежедневное введение другого нейролептика — галоперидола — изолированным агрессивным мышам в диапазоне доз от 1 до 5 мг/кг в течение 27 дней с периодической отменой препарата (на 7-е, 16-е, 19-е и 28 сутки) показало достоверное и эффективное подавление агрессивного поведения на протяжении всего времени тестирования (см. рис. 48). Следует отметить, что дозы 3—5 мг/кг подавляли также внутривидовую общительность (меньшие дозы или не влияли, или несколько повышали общительность). После 24-часовой отмены препарата (7-е сутки, а также в другие сроки, см. рис. 48) агрессия возрастала несущественно (не достигала контрольных значений), внутривидовая общительность возрастала значительно, что, видимо, отражает частичный нормализующий внутривидовое поведение эффект. Однако длительная отмена галоперидола приводит к прогрессивному обострению агрессии, что отражает развитие гиперчувствительности ДА-рецепторов после длительных инъекций ДА-литика. Тенденция к активации агрессии и возрастанию комплексных проявлений в патологии внутривидового поведения наблюдается и после отмены пипотиазин-пальмитата и фторфеназин-деканата.

Транквилизатор бензодиазепинового ряда диазепам вводили высокоагрессивным мышам в течение недели (при ежедневных инъекциях препарата по 3 мг/кг с оценкой эффектов через 30 мин после введения). Этологический анализ динамики эффектов диазепама показал, что каждая категория поведения имеет собственную чувствительность к угнетающим и стимулирующим поведением эффектам препарата.

На объемном графике одновременно показаны все наиболее значимые эффекты препарата (рис. 55). Элементы амбивалентного поведения устойчиво подавляются диазепамом в течение всего времени его введения. Поведение угрозом в течение всего времени его введения. Поведение угрозы полностью подавлялось на 2-е и 3-и сутки, а к 4-м — отдельные признаки угрозы начинали проявляться снова. Агрессивное поведение изолянтов подавлялось полностью первые 3 сут, а на 4—6-е сутки такого полного подавления уже не наблюдалось. Внутривидовая общительность была

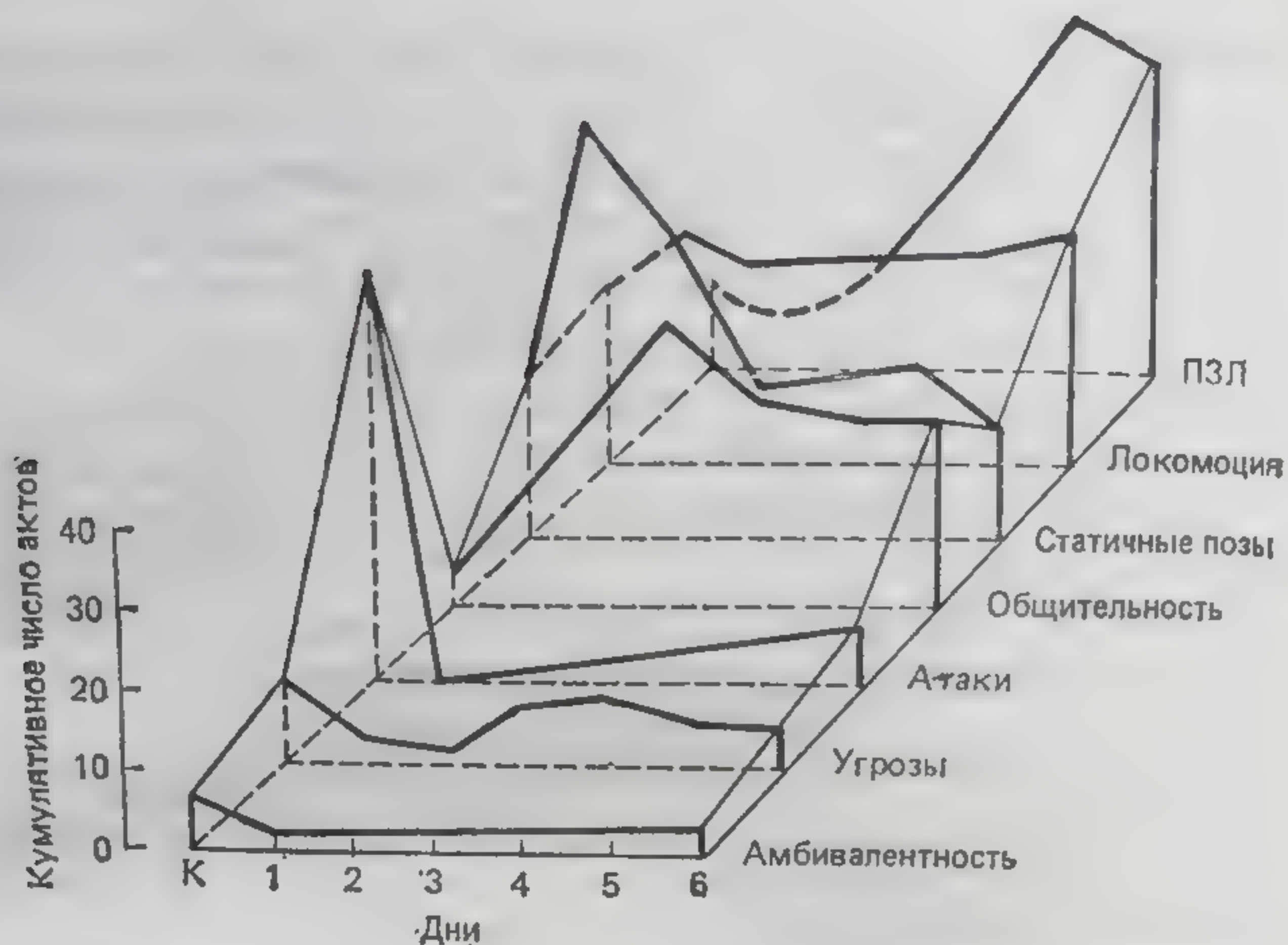


Рис. 55. Этологический спектр динамики эффектов диазепама (3 мг/кг ежедневно в течение 6 дней).

Оценка действия производилась через 30 мин после инъекции: К — контроль; ПЗЛ — поднятия на задние лапы.

максимальной на 2—3-и сутки и оставалась достаточно высокой к 6-м суткам. Седативный эффект диазепама (оцененный по частоте статичных поз и угнетению вертикальных компонентов индивидуального поведения) резко снижался после 3-й инъекции (что проявлялось в растормаживании двигательной активности, снижении статичных поз). Таким образом, подавление угроз и агрессии в первые 3 сут в какой-то мере совпадают с умеренным седативным эффектом, однако достоверное снижение этих форм поведения в период, когда седация отсутствует, показывает, что в действительности препарата на эти формы поведения имеются и специфические компоненты. Введение агрессивным изолянтам транквило-седативного средства — аналога ГАМК-фенибуты (1-е сутки 100 мг/кг, 2-е сутки 200 мг/кг, 3-и сутки 300 мг/кг с последующей регистрацией эффекта в течение 5 сут) — показало достоверное угнетение агрессивного поведения. В сравнении с острыми эффектами фенибуты субхроническое приводит к более специфическому подавлению агрессии и активации внутривидовой общительности при сохранении элементов индивидуального поведения (локомоции, подъемы на задние лапы и т. п.). Этот комплекс эффектов можно рассматривать как относительное восстановление нарушенного в изоляции внутривидового поведения. Учитывая, что условия длительной изоляции могут приводить к относительно специфическому истощению активности системы ГАМК, к дефициту ГАМК (см. также гл. 4), введение изолянтам

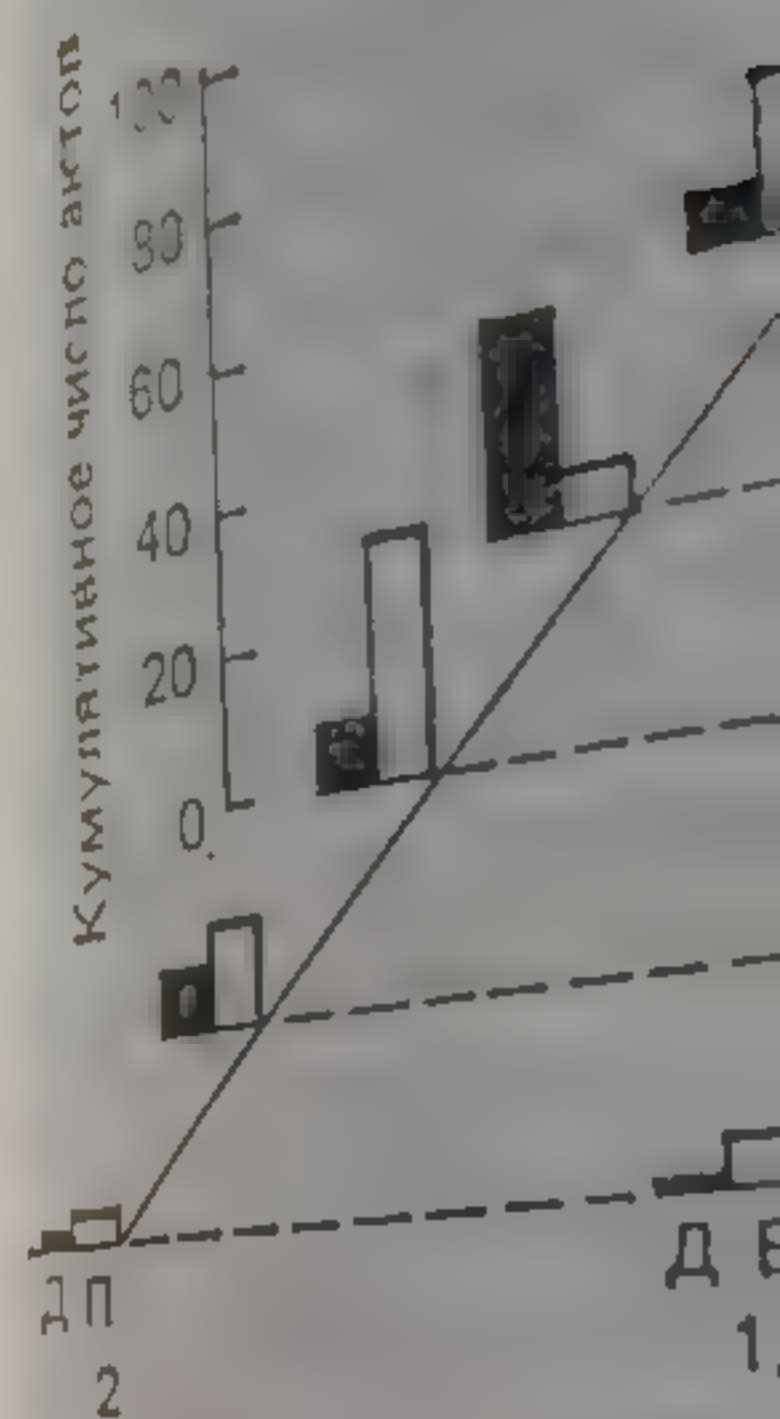


Рис. 56. Этологический спектр динамики эффектов диазепама (3 мг/кг ежедневно в течение 6 дней).

аналогов ГАМК... ответственность... в крайней мере, о... ченные результ... такой компенса... Существенный... диазепама посл... жить различия... поведения (ней... в частности до... Этот вопро... опытах с совм... пикротоксина,... получившим 6... инъекций диазепа... ными к его... пикротоксину) ствовали анти... большей степ... вещества уси... но меньше бл... ной мере пр... тельности, но... стрихнин (ис... в отличие от... усиление ста... В процес... ергические



Рис. 56. Этологический спектр эффекта диазепама (Д) на 6-е сутки введения по 3 мг/кг ежедневно и его совместных инъекций с пикротоксином (П), бикукуллином (Б) и стрихнином (С).

Цифры по оси абсцисс — дозы в мг/кг.

аналогов ГАМК (или препаратов ГАМК) может прямо соответствовать патогенезу расстройств поведения или, по крайней мере, одному из ведущих звеньев патогенеза. Полученные результаты демонстрируют этологическую картину такой компенсации недостатка ГАМК.

Существенные отличия в этологическом спектре действия диазепама после 1-й и 6-й инъекций позволяют предположить различия в динамике нейрохимической организации поведения (нейроэтологии поведения) в указанные периоды, в частности доли участия ГАМК в эффектах диазепама.

Этот вопрос изучали на 3 группах мышей-изолянтов в опытах с совместным введением диазепама и бикукуллина, пикротоксина, стрихнина intactным изолянтам и животным, получившим 6 инъекций диазепама. После 6-дневных инъекций диазепама (животные становились частично толерантными к его эффектам) антагонисты ГАМК (бикукуллин, пикротоксин) и антагонист глицина (стрихнин) противодействовали антиагрессивному эффекту препарата (рис. 56): в большей степени пикротоксин и в меньшей — стрихнин. Эти вещества усиливали проявления угрозы: больше стрихнин, меньше бикукуллин и пикротоксин. Все препараты в равной мере противодействовали активации диазепамом общительности, но полностью ее не угнетали. Антагонист глицина (стрихнин (использовался с целью сравнительного анализа), в отличие от пикротоксина и бикукуллина, вызывал резкое усиление статичных поз и моторной заторможенности.

В процессе развития толерантности к диазепаму ГАМК-ергические механизмы имеют отношение к проявлениям

антиагрессивного эффекта, так как бикуккуллин и пикротоксин способствуют восстановлению подавленной агрессии в большей степени, чем антагонист глицина стрихнин. Антагонисты ГАМК и антагонист глицина противодействуют активации диазепамом общительности и в то же время полностью ее не подавляют. Это указывает на то, что в поддержании общительности могут иметь значение и другие механизмы (собственно бензодиазепиновые, норадренергические и т. п.).

Следует отметить, что этологические спектры нейролептиков и некоторых транквилизаторов в условиях хронического введения существенно отличаются по качеству эффекта (и по некоторым механизмам) от таковых при однократных инъекциях. Все исследованные препараты сами по себе вызывают существенную перестройку функциональной активности рецепторного НА-, ДА- и ГАМК-аппарата ЦНС в процессе их длительного введения, что, собственно, и отражается на этологических спектрах.

Как депо-нейролептики, так и некоторые транквилизаторы с разной степенью специфичности способны на определенное время восстановить нормальную программу поведения изолянтов, близкую к эталонному образцу — нормализовать внутривидовое поведение. Однако остается неизвестным, способны ли животные, которым вводили препараты, к выработке в этих условиях новых адаптивных навыков, в частности таких биологически важных, как адекватное взаимодействие в группе сородичей того же вида.

Фармакоэтологическая оценка эффектов экспериментальных комбинированных воздействий на внутривидовое поведение изолянтов. Необычно высокая агрессия изолянтов, сопровождающаяся снижением внутривидовой общительности, расценивается нами как следствие сложной динамики адаптивных процессов мозга, как выражение формирования нового гомеостаза — «устойчивого патологического состояния». Видимо, такая перестройка, как процесс фиксируется матрицами долгосрочной памяти [Бехтерева Н. П., 1976], поэтому он так устойчив по отношению к фармакологическим воздействиям. Сказанное ставит весьма актуальные вопросы: насколько возможна стойкая модуляция фиксированных форм патологического поведения под влиянием психотропных средств, если эти вещества только изменяют общий уровень эмоциональной и мотивационной активности и не оказывают воздействия на энграмму долгосрочной памяти? В какой мере на фоне дестабилизации существующей патологии поведения (вызванной применением психотропных средств или другими методами) могут устанавливаться новые адаптивные реакции, вырабатываться новая энграмма адекватного видотипичного поведения? В какой мере при этом происходит адаптивная саморегуляция мозговых функций или пере-

обучение форм поведения? Способствует или препятствует психотропное средство адаптации животного, помещенного в новые условия внутривидового взаимодействия?

С целью первичного изучения этих вопросов (ранее в экспериментальной психофармакологии эти вопросы таким образом не ставились) в настоящем разделе изложены результаты использования комплексных экспериментальных воздействий на животных, включающих ряд компонентов.

Во-первых, для предварительной дезорганизации патологического состояния, его расшатывания, облегчения выработки новых навыков поведения необходимо «стирание» следов памяти, связанных с компонентами обучения агрессии во время взаимодействия [Пошивалов В. П., 1981]. С этой целью в опытах был применен электрошок (50 имп/с, 20 мА, 0,2 с, транскорнеально через дисковые электроды). Эффекты электрошока (ЭШ) оценивали по этологической методике после начального появления двигательной активности в интервалах времени 2, 30 мин и 24 ч. В опытах, проведенных ранее [Пошивалов В. П., 1981], было показано, что ЭШ вызывает ретроградную амнезию, подавляет прирост агрессии, возникающий в процессе тестирования животных (т. е. «обученные» элементы агрессии).

Во-вторых, для подавления аффективных, агрессивных реакций у изолянтов вводили нейролептик фторфеназин-деканат (50 мг/кг + 50 мг/кг через 6 дней). Эффекты нейролептика были предварительно оттестированы (см. настоящую главу стр. 36).

В-третьих, для модификации поведения животных «естественным обучением» в группе и одновременно оценки адаптивных возможностей изолянтов их помещали в группу соратников с установившейся иерархией деспотического типа. В предварительных контрольных опытах было установлено, что интактные изолянты не способны к подчинению и поддержанию иерархии: драки в таких группах приобретают множественный и взаимный характер, продолжаются длительное время, что приводит к гибели изолянта или доминанта в группе.

Результатом такой комплексной «терапии» явилось то, что изолированные мыши вообще не атаковали доминантов в группах, куда они были помещены, но проявляли элементы внутривидовой общительности, а в ответ на атаки доминанта принимали позы защиты и подчинения (рис. 57).

Динамика развития защитного поведения у ранее агрессивных изолянтов при подсаживании в группу мышей представлена на рис. 57. Следует отметить, что к 5—6-му дню тестирования эффектов комплексного воздействия уже только одно приближение доминанта из группы и позы угрозы

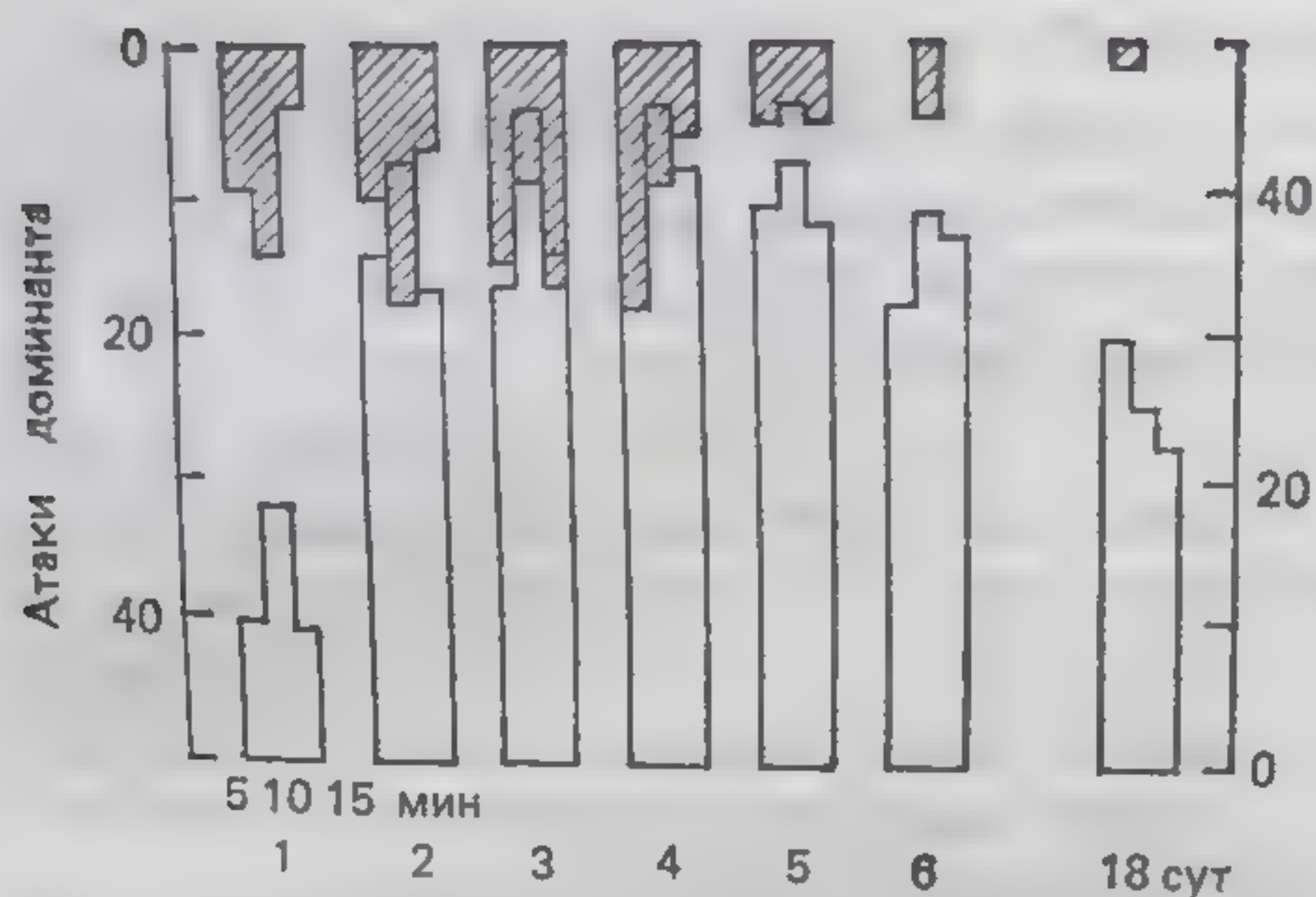


Рис. 57. Динамика эффектов комплексного воздействия на поведение изолянтов (электрошок 50 имп/с, 20 мА, 0,2 с + фторфеназин - деканат + эффект группы).

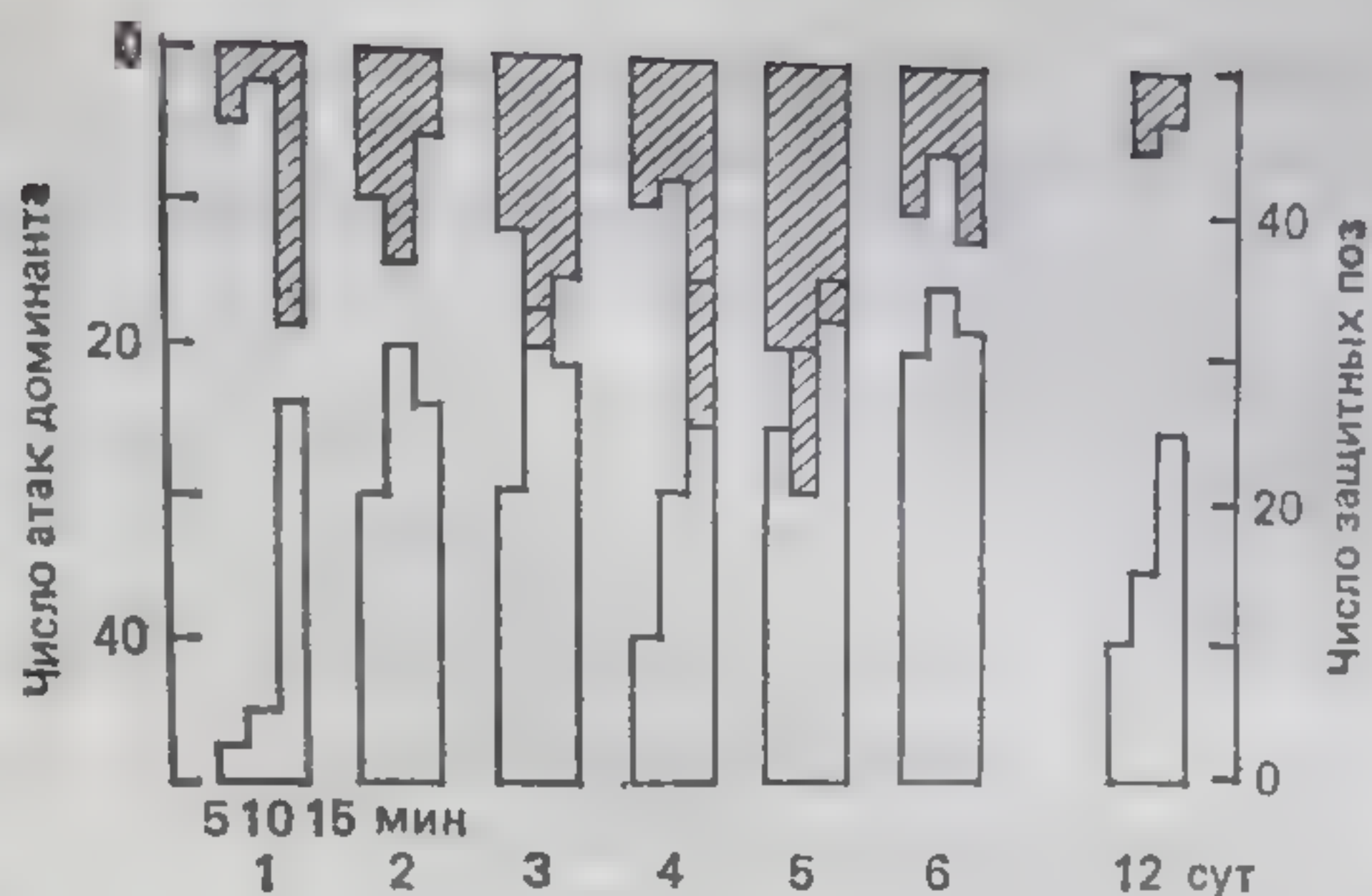
Белые столбики — поведение изолянтов (защитные акты); заштрихованные столбики — атаки доминанта. Пояснения в тексте.

(без атак) вызывает у изолянтов защитные стойки, т. е. животное начинает адекватно интерпретировать ситуацию взаимодействия. Это отражается на графике тем (см. рис. 57), что меньшему количеству атак доминанта начинает соответствовать достоверно большее количество защитных актов изолированной мыши. Это наиболее ярко заметно на 6-е и 18-е сутки тестирования.

Таким образом, комплексное воздействие: электрошок + депо-нейролептик + переобучение в группе — способствует дестабилизации консервативной стратегии поведения изолянтов, и на фоне дестабилизации могут устанавливаться новые адаптивные поведенческие реакции. Это положение имеет важное, принципиальное значение для разработки подходов к терапии устойчивых патологических состояний. Следует, однако, заметить, что остается открытым вопрос о перспективах фиксации полученного нормализующего поведения эффекта в условиях, когда психотропное средство полностью выводится из организма.

Кроме депо-нейролептиков, частичным нормализующим эффектом обладали некоторые транквилизаторы, в частности производные бензодиазепинового ряда (в особенности при хроническом их введении). Поэтому изолянты, получавшие диазепам, также тестировались в ситуации группового взаимодействия. Хроническое введение диазепама (как и других психотропных средств) неизбежно касается проблемы толерантности к его эффектам. Для подавления отдельных форм поведения, например агрессии, на достаточном промежутке времени требуется специальное корректирование доз. Эта корректировка проводилась в условиях «экспериментальной терапии» изолянта диазепамом при введении его в группу мышей с деспотическим типом иерархии. Диазепам вводили 12 дней. В первые 6 дней после инъекций диазепама (3 мг/кг в/б.) и взаимодействия в группе изолянт возвращался в свою клетку, а в последующие 6 дней изолянт находился в группе постоянно и получал диазепам в дозах 3—3—3—3—4—5 мг/кг соответственно дню.

Рис. 58. Динамика эффектов хронического введения диазепама на поведение изолянтов, помещенных в группу с деспотической иерархией. Обозначения, как на рис. 57. Пояснения в тексте.



Агрессивное поведение изолянта было полностью блокировано диазепамом. В первые 3 сут число защитных поз, принятых изолянтом в ответ на атаки доминанта, зеркально отражало число атак (рис. 58). Характерно, что к 4—5 м суткам баланс атаки доминанта/защита изолянта примерно сохранялся, а к 6-м суткам уже меньшему количеству атак доминанта соответствовало большее число защитных поз, принимаемых изолированной мышью (см. рис. 58), т. е. происходило обучение новым формам поведения. Следует отметить, что особенно ярко эта закономерность проявлялась к 12-м суткам, когда только приближение доминанта было достаточно для индукции поведения защиты и подчинения у изолированной мыши.

Таким образом, эти эксперименты тоже показывают, что транквилло-седативная «терапия» в условиях пребывания изолированной мыши в группе со сложившейся иерархией (переобучение в группе) приводит к перестройке программы нападения (агрессии) в защитные формы поведения, т. е. препарат способствует выработке нового стереотипа поведения. Однако после отмены препаратов прежнее поведение может восстанавливаться и вновь возникает вопрос о том, как происходит фиксация полученного поведенческого эффекта (состояния животных) на более длительное время.

Этологические спектры психостимуляторов и этанола в условиях длительного введения как фармакологическая модель патологии внутривидового поведения. Альтернативой нормализующего внутривидовое поведение действия психотропных средств является их способность вызывать или усиливать патологию. Практически на животных это означает подавление внутривидовой видотипичной общительности с одновременным обострением агрессии или депрессии.

Однократное введение психостимуляторов (кофенна и фенамина) изолянтам не давало положительных (нормализующих) эффектов на внутривидовое поведение; наоборот, применение этих веществ приводило к дальнейшему сужению поведенческого спектра, снижению общительности или развитию

патологии поведения совершенно иного типа — стереотипии. Поэтому длительное введение этих препаратов может иметь значение для построения экспериментальных моделей патологии внутривидового поведения. Если в общем виде эти вопросы таким образом ставились относительно индивидуального поведения, то в отношении внутривидового поведения такая постановка вопросов является новой.

Модель ненормального агрессивного и аутоагрессивного поведения была нами получена в опытах на изолированных крысах с длительным введением им больших доз кофеина [Шапошников А. М., Пошивалов В. П., 1974]. Хроническое введение крысам кофеина с пищей в дозах от 40 до 80 мг/кг в сутки привело к тому, что из 50 использованных животных у 25 крыс наблюдали резко выраженные приступы недифференцированной агрессивности, аутоагрессивного поведения, снижения общительности. Периоды аутоагрессивного и агрессивного поведения по отношению к партнеру продолжались от 4 до 7 ч. Первые признаки гиперреактивности и проявлений агрессивности отмечали с 4—5-го дня после введения кофеина. Однако у отдельных животных мы наблюдали развитие агрессии и после 8—10-х суток от начала добавления кофеина в пищу [Шапошников А. М., Пошивалов В. П., 1974].

В поведении крыс отмечаются повышенная общая реактивность, быстрые беспорядочные перемещения по клетке, круговые, вращательные движения, грызение. Аутоагрессивное поведение у крыс проявлялось в том, что они в течение нескольких секунд грызли кончик своего хвоста или лап, причем появление крови не препятствовало дальнейшей самодеструкции. В целом агрессивность крыс под влиянием больших доз кофеина была больше направлена по отношению к собственным частям тела, чем по отношению к посторонним предметам или партнеру. Биохимические исследования показывают, что кофеин действует на ключевые ферменты обмена пуринов, в результате чего резко страдают обменные процессы, что поведенчески выражается в появлении специфического аутоагрессивного поведения.

Полученные данные [Шапошников А. М., Пошивалов В. П., 1974] показывают, что «кофеиновая модель» может быть удобным объектом для исследования биохимических и нейрофармакологических механизмов агрессивного и в особенности аутоагрессивного поведения.

Другая серия экспериментов на изолированных крысах была проведена нами совместно с Н. А. Паткиной. В этой серии опытов изучалось влияние этанола при его хроническом потреблении крысами на индивидуальное, внутривидовое и межвидовое поведение с целью выявления патологических элементов поведения у этих животных.

Экспериментальные животные были разделены на группы: одна группа (1-я 25 крыс) была отобрана из третьего и четвертого поколения животных, получавших раствор этанола вместо воды в течение жизни, другая группа (2-я — 26 крыс) была контрольной.

При исследовании внутривидового взаимодействия крыс 1-й группы (на фоне потребления этанола) с партнером было выявлено, что этанол увеличивал внутривидовую активность этих животных: возрастало число актов мирного взаимодействия. Этанол также заметно активировал исследовательское поведение животных (т. е. индивидуальное поведение). На фоне отмены этанола, в период абстиненции показатели индивидуального поведения приближались к контрольным, а показатели внутривидовой общительности снижались, в частности число актов груминга [Паткина Н. А. и др., 1978]. У животных, живших в группах, ни в начале, ни в конце эксперимента не наблюдалось признаков агрессивности.

Для другой серии экспериментов были выбраны 10 крыс, которые содержались в изоляции 16 нед. Начиная с 7-й недели, эти животные получали 10 % раствор этанола. Одновременно контрольная группа крыс (20 животных), содержащаяся в изоляции, также 16 нед получала воду. Все изолянты в зависимости от активности в открытом поле были разделены на активных и пассивных (принципиально те же группы были определены у мышей).

В период 10-недельного потребления этанола поведение пассивных изолянтов активизировалось. В этих условиях продолжающаяся изоляция не вызывала достоверного изменения показателей индивидуального поведения ни у активных, ни у пассивных животных по сравнению с контролем, т. е. потребление этанола оказывало своеобразное защитное действие. Влияние хронического потребления этанола на агрессивное поведение изолированных крыс было разнонаправленным (у 40 % животных агрессивность сохранилась, а у остальных — снизилась или исчезла). Именно у животных, реагирующих на этанол снижением агрессии, позднее всех развилось предпочтение этанола воде; эти же крысы потребляли наименьшее количество 10 % раствора этанола (10—15 мл/день).

У крыс-изолянтов даже при первом предъявлении 10 % раствора этанола не отмечалось резкой вкусовой аверсии, однако только через 6 нед потребления этанола все изолянты стали предпочитать его воде.

Лишение этанола в течение 24 ч вызывало у половины изолянтов стереотипные жующие движения и мышечное напряжение. Агрессивные изолянты оказались более чувствительными к лишению этанола: большинство реагировало угнетением агрессивных реакций. Те животные, которые не

показывали агрессии в период потребления этанола, становились агрессивными в период его отмены.

У активных изолянтов на фоне абстиненции отмечалась тенденция к уменьшению двигательной и исследовательской активности в «открытом поле», а у пассивных изолянтов была заметна тенденция к активации. В результате различия между активной и пассивной группами сглаживались. Пассивные изолянты на фоне абстиненции оказались значительно активнее пассивных изолянтов контрольной группы по всем показателям.

Таким образом, длительное предоставление растворов этанола вместо воды для питья привело к выработке активного потребления этанола у изолянтов и «потомственных крыс-алкоголиков». Хроническое потребление этанола приводило к активации двигательной и исследовательской активности крыс в «открытом поле», уменьшению повышенной эмоциональности в «открытом поле», повышению числа актов внутривидового взаимодействия. Длительная изоляция способствовала расслоению популяции на группы, приводила к угнетению активности в «открытом поле», усиливала эмоциональность, вызывала активацию агрессивного поведения. Эти поведенческие изменения могут быть следствием стрессового воздействия изоляции. Длительное употребление этанола на фоне изоляции приводило к уменьшению этих изменений; при этом активировалась двигательная и исследовательская активность, уменьшалась дефекация в «открытом поле», происходила инверсия внутривидовой агрессии. Лишение этанола приводило к появлению патологических форм поведения: стереотипии, обострению агрессии у тех крыс, которые реагировали снижением агрессивности на фоне потребления этанола.

Полученные результаты позволяют предположить, что, несмотря на значительное собственное психотропное влияние хронического потребления этанола на поведение, его действие на фоне длительной изоляции имеет общую антистрессовую направленность. Это может быть причиной повышенного потребления этанола при эмоциональном напряжении. Лишение животных этанола в период его хронического потребления ими является хорошей моделью патологии внутривидового поведения.

ЭТОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

В связи с повышением требований к изысканию эффективных и специфически действующих антидепрессантов весьма актуальна разработка новых моделей и подходов к оценке и анализу их действия. Лечебное действие антидепрес-

сантов в конечном итоге должно быть направлено на восстановление адекватного внутривидового межиндивидуального поведения больных. Возникает необходимость разработки таких моделей и способов оценки эффектов веществ, которые позволили бы в простой форме учитывать восстановление именно внутривидового поведения.

В связи с некоторыми особенностями рецепторных эффектов трициклических антидепрессантов модель длительной изоляции предлагалась для тестирования этих препаратов [Delini-Stula A., Vassout A., 1981]. Однако такое тестирование должно быть достаточно длительным (в течение 1 мес). Кроме того, эта модель поведения (высокоагрессивные животные) феноменологически далека от собственно депрессивного поведения и, видимо, не является «профильной» для антидепрессантов других групп. Поэтому возникла необходимость разработки этологического подхода к оценке действия антидепрессантов на иных моделях. В основу разработки таких моделей должен быть положен метод оценки поведения, позволяющий в простой форме учитывать восстановление внутривидового поведения (внутривидовой общительности), а не только элементарных форм двигательной активности (как это делалось ранее).

В опытах использовали классическую резерпинную модель депрессии, но с принципиально иными методами оценки антидепрессивного эффекта. Мыши (60 самцов СС57W) использовались в двух тестах: 1) внутривидового взаимодействия в паре; 2) индивидуального поведения в «открытом поле». В первом тесте оценивались все формы внутривидовой активности животных (общительности), которые подразделялись на: 1) активные: обнюхивание тела партнера, обнюхивание носа, груминг тела, обнюхивание гениталий; 2) ответные: все формы общительности, но в ответ на действия партнера; 3) пассивные: приближение к партнеру и нахождение с ним в контакте (сидит рядом). Отдельно учитывались все возможные формы индивидуального поведения. Частота индивидуальных актов (число пересеченных квадратов, число подъемов на задние лапы, число заглядываний в отверстия) оценивалась в аппарате «открытого поля с отверстиями».

Поведенческая депрессия вызывалась внутрибрюшинным введением резерпина (0,5 мг/кг в/б. дважды в сутки в течение 6 сут). На 7-е сутки препарат отменяли и вводили в течение 7 суток 0,9 % физиологический раствор или антидепрессанты: ингибитор обратного захвата серотонина флюоксетин (10 мг/кг), трициклический антидепрессант имизин (10 мг/кг), ингибитор МАО ипразид (10 мг/кг) или психостимулятор фенамин (5 мг/кг). Эффект оценивался через 30 мин после введения.

Т а б л и ц а 26

Влияние флюоксетина (10 мг/кг), имизина (10 мг/кг), ипразида (10 мг/кг) и фенамина (5 мг/кг) на внутривидовое поведение мышей, подавленное длительным (6 сут) введением резерпина (0,5 мг/кг) 2 раза в сутки

 $(M \pm m)$

Препарат	Сутки	Внутривидовая общительность			Препарат	Сутки	Внутривидовая общительность		
		активная	ответная	пассивная			активная	ответная	пассивная
Контроль		128,5±22,6	0,0	0,0	Контроль		80,8±10,7	0,0	0,0
Резерпин	6	0,0	0,0	0,0	Резерпин	6	0,0	0,0	0,0
Флюоксетин	+1	20,1±4,2	0,0	0,0	Имизин	+1	0,0	0,0	0,0
Флюоксетин	+2	27,6±7,0	0,0	0,0	Имизин	+2	0,0	0,0	0,0
Флюоксетин	+3	19,4±6,4	0,0	0,4±0,1	Имизин	+3	4,0±1,3	0,0	0,0
Флюоксетин	+4	5,1±1,5	4,5±1,1	24,8±4,6	Имизин	+4	0,0	0,5±0,1	3,0±0,4
Флюоксетин	+5	11,1±3,0	5,0±1,0	45,5±3,5	Имизин	+5	0,0	0,0	1,6±0,3
Флюоксетин	+6	13,1±3,3	4,5±1,1	43,3±3,2	Имизин	+6	0,0	0,5±0,1	3,2±0,4
Контроль		93,6±8,0	0,0	0,0	Контроль		74,6±17,3	0,0	0,0
Резерпин	6	0,0	0,0	0,0	Резерпин	6	0,0	0,0	0,0
Ипразид	+1	19,0±4,5	0,0	0,0	Фенамин	+1	10,8±3,0	0,0	0,0
Ипразид	+2	39,3±17,4	0,0	1,3±0,4	Фенамин	+2	18,3±6,7	0,0	0,0
Ипразид	+3	67,2±18,3	0,0	0,0	Фенамин	+3	18,2±3,0	0,0	0,4±0,1
Ипразид	+4	47,1±8,7	4,3±0,9	18,6±2,6	Фенамин	+4	5,1±0,7	2,0±0,2	6,6±0,6
Ипразид	+5	54,5±8,4	6,6±3,8	22,1±5,3	Фенамин	+5	10,3±1,3	3,5±0,7	10,0±1,5
Ипразид	+7	76,5±8,5	8,2±0,4	21,1±3,1	Фенамин	+7	10,1±0,5	4,0±0,5	10,0±0,5

Примечания. Для резерпина все эффекты указаны на 6-е сутки, введение веществ обозначено (+) сутки после резерпина. Все вещества вводили в/б.

[illegible]

Дробное введение резерпина в течение 6 дней у всех групп животных приводит к поведенческой депрессии всех видов внутривидовой и индивидуальной активности (табл. 26). После отмены резерпина в контрольной группе (0,9 % изотонический раствор) внутривидовая и двигательная активность не восстанавливались в течение 6 сут, а к 8-м суткам депрессия приводила некоторых животных к гибели.

Флюоксетин на 2—3-и сутки вызывал повышение активных форм внутривидовой общительности (см. табл. 26), которая затем снижалась во времени (4—7-е сутки), однако прогрессивно увеличивалась частота пассивных внутривидовых контактов. Двигательная активность в открытом поле повышалась на 2—3-и сутки, но затем прогрессивно снижалась (исследовательская активность поддерживалась на минимальном уровне). Имизин на 2—3-и сутки увеличивал горизонтальную, но не исследовательскую активность в открытом поле; вертикальная индивидуальная активность (подъемы на задние лапы) не восстанавливалась (табл. 27). Внутривидовая активность была полностью подавлена. На 3-и сутки отмечалось несущественное увеличение активных форм внутривидовой общительности, а на 4-е — пассивных форм.

Ипразид в большей степени, чем другие препараты, активировал внутривидовую общительность (2—3-и сутки), причем в основном активные формы (см. табл. 26). Моторную активность ипразид повышал в этот период подобно флюоксетину, но слабее фенамина (см. табл. 27). В дальнейшем активация всех форм внутривидовой общительности под влиянием ипразида происходила параллельно повышению моторной активности, тем не менее прирост моторной, а также исследовательской активности был меньше, чем внутривидовой.

Действие фенамина (см. табл. 27) проявлялось в активации моторной активности (1—3-и сутки), которая превышала исходные значения в несколько раз (см. табл. 27), однако это не сопровождалось такой же активацией внутривидовой видотипичной общительности (см. табл. 26), т. е. наблюдалась диссоциация моторной активности и внутривидового поведения. В дальнейшем эффект фенамина проявлялся в относительно большей активации локомоции, а увеличение внутривидовой общительности было меньшим (см. табл. 27).

Таким образом, рассмотренные представители различных групп антидепрессантов существенно различались как по характеру их действия на моторную и внутривидовую активность, так и по степени восстановления подавленной моторной и внутривидовой активности. Характерно, что на «резерпиновой модели» депрессии поведения препараты, имеющие седативный компонент действия (имизин), лишь на 2—3-и сутки несущественно оживляют моторную активность, но не

Влияние флюоксетина, имизина, ипразида и фенамина на поведение мышей в «открытом поле»,
подавленное длительным введением резерпина

 $(M \pm m)$

Препарат	Сутки	Число пересечений квадратов	Число подъемов на задние лапы	Число заглядываний в отверстия	Препарат	Сутки	Число пересечений квадратов	Число подъемов на задние лапы	Число заглядываний в отверстия
Контроль		$61,8 \pm 5,9$	$19,0 \pm 3,7$	$10,0 \pm 4,0$	Контроль		$47,0 \pm 4,2$	$16,0 \pm 3,2$	$6,4 \pm 1,4$
Резерпин	6	$5,2 \pm 2,0$	$0,6 \pm 0,1$	$2,4 \pm 1,1$	Резерпин	6	$1,8 \pm 0,7$	0,0	$0,8 \pm 1,4$
Флюоксетин	+1	$7,6 \pm 1,7$	$0,1 \pm 0,01$	0,0	Имизин	+1	$2,6 \pm 0,5$	0,0	0,0
Флюоксетин	+2	$24,0 \pm 4,1$	$1,8 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,6$	Имизин	+2	$8,3 \pm 2,1$	0,0	$0,8 \pm 0,4$
Флюоксетин	+3	$23,4 \pm 7,8$	$0,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	Имизин	+3	$10,2 \pm 1,5$	0,0	0,0
Флюоксетин	+4	$6,6 \pm 0,5$	0,0	$0,3 \pm 0,03$	Имизин	+4	$2,8 \pm 0,5$	0,0	$0,1 \pm 0,01$
Флюоксетин	+5	$11,3 \pm 2,1$	$0,6 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$	Имизин	+5	$2,3 \pm 0,4$	0,0	0,0
Флюоксетин	+7	$8,8 \pm 1,6$	0,0	$0,4 \pm 0,08$	Имизин	+7	$2,5 \pm 0,2$	0,0	0,0
Контроль		$44,5 \pm 12,2$	$11,2 \pm 4,1$	$8,5 \pm 2,7$	Контроль		$51,2 \pm 11,3$	$14,0 \pm 4,3$	$9,2 \pm 1,4$
Резерпин	6	$5,6 \pm 1,8$	$1,3 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,5$	Резерпин	6	$2,3 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,1$
Ипразид	+1	$3,4 \pm 0,7$	0,0	$1,4 \pm 0,8$	Фенамин	+1	$37,2 \pm 7,5$	$0,4 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,1$
Ипразид	+2	$22,4 \pm 5,4$	$0,2 \pm 0,01$	$2,4 \pm 0,6$	Фенамин	+2	$148,2 \pm 34,0$	$1,5 \pm 0,3$	$4,4 \pm 2,4$
Ипразид	+3	$20,2 \pm 5,8$	$2,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 1,0$	Фенамин	+3	$27,2 \pm 6,2$	$0,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,4$
Ипразид	+4	$23,8 \pm 1,4$	$1,0 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,5$	Фенамин	+4	$15,4 \pm 3,5$	$0,8 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,3$
Ипразид	+5	$24,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,8$	Фенамин	+5	$12,8 \pm 2,8$	$0,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
Ипразид	+7	$24,0 \pm 2,5$	$1,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,4$	Фенамин	+7	$13,8 \pm 2,5$	$0,8 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,5$

Примечания и дозы см. табл. 26.

внутреннюю мотивацию. Внутренняя мотивация связана с общими свойствами личности, а также с особенностями деятельности. Внутренняя мотивация связана с общими свойствами личности, а также с особенностями деятельности. Внутренняя мотивация связана с общими свойствами личности, а также с особенностями деятельности.

Средователни

ПРЕСЛИВЫХ ЖИВ

традиционные к
mon P., Boissier

отдельности, сту

Тидетресливного

зрения

ВНЕШНЕЙ ВНЕШНЕЙ

Анна (Восстание)

Дружби ст
сти копо...

Таміі

Таххе с сепот

учитывая, что

БЕЖИМ

индексных форм

Второе

К. Тимирязев

Schildkrant

цированы

Debt
No

Bell

1100

«Син»

В. П. Т. II

Фект
Потом

21

внутривидовую общительность, а к 7-м суткам усугубляют общедепрессивное действие резерпина. Ингибитор обратного захвата серотонина флюоксетин в большей степени восстанавливал общительность и в меньшей степени — моторную активность.

Внутривидовая видотипичная общительность — это независимая мотивационная категория [Вальдман А. В., Пошивалов В. П., 1980; Вальдман А. В., 1980; Пошивалов В. П., 1979; Poshivalov V., 1981; Adams D., 1980, 1981a], которая может проявляться у животных при минимальной способности к движению и не соответствовать уровню моторной активности: тем не менее минимальная моторная активность необходима для ее реализации [Пошивалов В. П., 1979; Poshivalov V., 1980]. Результаты опытов с фенамином показывают, что двигательная активность животных может быть очень высокой, а общительность, «контактность» — резко сниженной. Опыты с ипразидом показывают, что восстановление двигательной активности в процессе хронического введения препарата не соответствует уровню активации общительности.

Следовательно, восстановление моторной активности депрессивных животных, ликвидация птоза, а также другие традиционные корреляты антидепрессивного эффекта [Simon P., Boissier J., 1975] не могут сами по себе, взятые в отдельности, служить надежными критериями собственно антидепрессивного действия, если его специфику оценивать с точки зрения этологического подхода, выделяя в качестве главной внутривидовую видотипичную значимость появляющихся (восстановленных) форм поведенческой активности.

С другой стороны, восстановление двигательной активности коррелирует с адрено- и дофаминопозитивными эффектами препаратов (фенамин, ипразид), а внутривидовой — также с серотонинпозитивными эффектами (флюоксетин). Учитывая, что снижение мотивации к общительности является ведущим симптомом экспериментальной (и некоторых клинических форм) депрессии, а моторное торможение, видимо, является вторичным, дефицит серотонина имеет большее отношение к депрессии общительности.

Клиническая и биохимическая гетерогенность депрессий [Schildkraut J., 1974] определяет необходимость дифференцированного подхода к их фармакологической компенсации. Безусловно, резерпиновая модель депрессии не является самой оптимальной для прогноза антидепрессивной активности веществ. Однако вне зависимости от использования какой-либо конкретной модели депрессии («резерпиновая депрессия», «выученная беспомощность», «депрессия в изоляции» и т. п.) этологический подход позволяет выявить прямой эффект потенциальных антидепрессантов на внутривидовую об-

нительность, позволяет отдельно учитывать восстановление моторной и внутривидовой активности, а это важно для определения специфической способности антидепрессантов нормализовать внутривидовое поведение.

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К АНАЛИЗУ СПЕКТРОВ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Представленные в настоящей главе данные об этологических спектрах основных прототипов психодепрессантов и психостимуляторов из различных групп имеют непосредственное практическое значение, так как могут использоваться в качестве рабочих образцов при скрининге новых психотропных средств.

На этологических моделях, в частности на моделях агонистического и неагонистического взаимодействия изолированных мышей, может тестироваться в эксперименте большой набор известных психотропных эффектов, если опыт адекватно подготовлен и проведена соответствующая селекция животных. Следует отметить, что высокоагрессивные изолянты более пригодны для тестирования антиагрессивного эффекта нейролептиков, транквилизаторов, седативных эффектов антидепрессантов и др., а тревожные изолянты — для тестирования анксиолитических эффектов транквилизаторов. Как те, так и другие животные могут быть использованы именно для идентификации эффектов веществ, корригирующих (нормализующих) внутривидовое поведение.

Изучение антиагрессивных свойств веществ на этологических моделях. Предварительно следует отметить, что понятие «антиагрессивный эффект» неоднозначно и требует уточнения, так как при использовании различных моделей агрессии оно может означать принципиально различное фармакологическое действие. Изменение уровня агрессии у животных может отражать совершенно различные фармакологические эффекты; например, усиление агрессии самцов может отражать транквилизирующее действие (см. эффекты малых доз бензодиазепинов), угнетение агрессии хищника хорошо коррелирует с антидепрессивным эффектом, подавление агрессии на электродном полу — с анальгетическим эффектом, подавление агрессии изолированных самцов — с антипсихотическим и понижающим психомоторное возбуждение.

Мы рассматриваем преимущественно внутривидовую агрессию и понятие «антиагрессивный эффект» относим именно к этому виду экспериментальной модели агрессии. Полученные нами результаты демонстрируют, что необычно высокая внутривидовая агрессия может быть идентифицирована

у изолированных животных на этологически ориентированных моделях, которые показывают, в каком контексте (программе) поведения используется животными агрессия, в какой последовательности актов и их взаимозависимости.

Представленные результаты и ряд обзорных работ по фармакологии агрессивного поведения [Sandler M., 1979; Valzelli L., 1981, 1981a; Mandel P. et al., 1979, 1981; Moyer K., Crabtree M., 1981; Sheard M., 1982] свидетельствуют, что многие фармакологические средства могут считаться антиагрессивными, но насколько специфичен антиагрессивный эффект, — этот вопрос решается часто субъективно (см. гл. 1).

Традиционно критерием избирательности антиагрессивного эффекта веществ было сравнение ED_{50} антиагрессивного эффекта (по одному из известных тестов агрессии) и ED_{50} нейротоксического эффекта (по тесту удержания на вращающемся стержне). Однако уровень индивидуальной активности не является хорошим критерием для сопоставления, так как имеются примеры, показывающие, что этот уровень вообще не соотносится с уровнем внутривидового поведения (общительности — см. пример с фенамином). Поэтому предлагается проводить оценку степени избирательности антиагрессивного эффекта в сравнении с изменением уровня общительности (см. острые эффекты бензодиазепинов, табл. 21, и действие депо-нейролептиков, рис. 49, 50).

В условиях регистрации всего спектра поведения у животных в одном опыте можно предложить многоэтапную последовательную оценку избирательности антиагрессивного действия: I этап в рамках только внутривидового поведения, когда статистическую вероятность появления агрессии следует соотносить с вероятностями (частотами) других видов поведения, например общительности, защиты; II этап в рамках внутривидового и индивидуального поведения, когда статистическую вероятность активных форм индивидуального поведения следует сопоставить с вероятностями пассивных форм, статичных, а уже затем соотносить частоты внутривидовых и индивидуальных форм поведения. Этот подход может быть конкретизирован на примерах введения условных коэффициентов для численного выражения преобладающего типа активности, в частности «коэффициента агрессивности» (K_{ao} -статистические вероятности агрессии/статистические вероятности общительности), «коэффициента моторной активности» (K_{ac} -статистические вероятности локомоции/статистические вероятности статичных элементов). Во сколько раз эти соотношения больше в опыте, чем в контроле, покажут коэффициенты K_{ao}^p/K_{ao}^k (где индекс p — препарат, а индекс k — контроль).

Конкретные примеры использования этих коэффициентов для некоторых препаратов бензодиазепинового ряда пред-

ставлены в табл. 28: видно, что все препараты бензодиазепинового ряда, обладающие антиагрессивным эффектом, усиливают внутривидовую общительность, так как $K_{ao}^n < 1,0$. Причем следует отметить, что при сходных влияниях на локомоцию ($K_{лс}^k/K_{лс}^n = 0,8-1,5$) феназепам, диазепам (+гамма-ацетилен-ГАМК) и БД-634 обладают неодинаковой способностью при подавлении агрессии усиливать внутривидовую общительность. Сопоставление этих коэффициентов может служить хорошей мерой избирательности антиагрессивного эффекта психотропных средств.

Изучение транквилизирующих свойств веществ на этологических моделях. Для этой цели адекватными объектами

Т а б л и ц а 28

Оценка выраженности эффектов препаратов бензодиазепинового ряда на основе коэффициентов агрессивности и моторной активности

Препараты	Дозы (мг/кг)	Значение K_{ao}^n	K_{ao}^k/K_{ao}^n	Значение $K_{лс}^n$	$K_{лс}^k/K_{лс}^n$
Диазепам (+ гамма-ацетилен-ГАМК)	1,0 50,0	0,2	74,5	0,9	1,0
Феназепам	1,0 3,0	0,18 0,01	83,3 155,0	1,1 0,3	0,8 2,5
БД-634	3,0 5,0	0,3 0,05	5,3 3,2	2,3 0,2	0,8 1,5

Примечания. Описание коэффициентов см. в тексте.

исследования могут быть изолированные мыши из группы тревожных (пугливых). Ряд опытов, проведенных с препаратами бензодиазепинового ряда, показывает, что оценка избирательности транквилизирующих эффектов использовавшихся ранее методами нуждается в дополнительном изучении и, возможно, пересмотре.

Например, этограммы тестов бензодиазепинов на тревожных после изоляции мышах (диазепам 5 мг/кг, медазепам 5 мг/кг) показывают подавление защитных стоек, избегания партнера, поз тревоги и напряженного внимания у изолянтов при взаимодействии с неагрессивным партнером. Однако при тестировании нейротоксического эффекта (в опытах на вращающемся стержне) ED_{50} для диазепама составляет 3,1 мг/кг [Krsiak M., 1975]. Получается, что снижение тревоги и избегания диазепамом, согласно критерию нейротоксичности на вращающемся стержне, неспецифично. Тем не менее, как это следует из наших опытов, а также других

[Miczek K., Krasiak M., 1979], мыши, получавшие диазепам, не теряют способности подниматься на задние лапы, когда принимают вертикальные защитные стойки, и быстро передвигаться при побеге.

Более того, медазепам (5 мг/кг) и диазепам (3 мг/кг) увеличивают частоту актов общительности, следования за партнером и обнюхивания его. Это показывает, что снижение пугливости, тревожности диазепамом не вызвано нейротоксическим эффектом, как это может указывать ED_{50} по удержанию на вращающемся стержне. Этот пример, а также опыты с этологическим анализом антидепрессивного эффекта показывают, что ориентирование на традиционные тесты нейротоксичности в решении вопроса о специфичности воздействия веществ на те или иные формы внутривидового поведения, в частности тревоги или защиты, могут давать неверные, по сути, результаты. Это следует учитывать при разработке новых методов оценки транквилизирующих эффектов.

Изучение антидепрессивных свойств веществ на этологических моделях. Часть животных после длительной изоляции становятся резко угнетенными, депрессивными, что выражается в снижении внутривидовой общительности, полном блоке агрессии. Однако процент таких животных невелик, и требуется большой отсев их для отбора депрессивных. Кроме того, именно эти животные часто погибают в условиях длительной изоляции, поэтому методически сложно отобрать достаточное для опытов количество таких мышей. Агрессивные изолянты предлагаются для тестирования трициклических антидепрессантов в условиях хронического введения этих препаратов [Delini-Stula A., Vassout A., 1981], однако опыт такого использования изолянтов пока небольшой и реальные перспективы оптимальности этой модели не ясны.

Принципиально новым элементом, который предлагается нами для оценки антидепрессивного действия веществ (на уже хорошо разработанной модели резервиновой депрессии или любых других моделях), является оценка уровня восстановления внутривидовой видотипичной активности, отдельного учета восстановления моторной и внутривидовой активности [Пошивалов В. П., 1982].

Объективным основанием для этого нового подхода к оценке действия антидепрессантов являются факты (см. табл. 26, 27), показывающие несоответствие уровня моторной активации и степени повышения внутривидовой общительности. Двигательная активность животных после применения антидепрессантов может быть высокой, а общительность — низкой (фенамин) и наоборот (флюоксетин). Имея в виду, что снижение мотивации к общительности является ведущим поведенческим проявлением депрессии, а моторная

заторможенность, видимо, вторична, измерение уровня именно общительности имеет первостепенное значение в идентификации избирательности антидепрессивного эффекта веществ и действительной нормализации поведения.

Учитывая необходимость простых мер общительности в скрининг-тестах, мы предлагаем все многообразие видов и форм общительности формализовать и свести к трем простым обобщенным измерениям: активные формы общительности, инициатором которых является тестируемое животное; ответные формы (все формы общительности в ответ на действия партнера); пассивные формы (нахождение в контакте с партнером, но без активных действий). Действенность выбранных форм для оценки эффектов антидепрессантов показана в конкретных экспериментах (см. табл. 26, 27).

Изучение нормализующего внутривидовое поведение эффекта веществ на этологических моделях. Выделение такого особого интегративного показателя, как «нормализация патологического внутривидового поведения», является принципиально важным, так как акцентирует внимание именно на корригирующих эффектах психотропных средств как в условиях однократного, так и хронического их применения. Это действие может тестироваться практически на любых по типологическим характеристикам животных, обычное поведение которых извращено действием какого-либо внешнего патогенного (фармакологического в том числе) фактора. Общим результатом такого влияния в интегральном виде, как уже отмечалось, является патология в программе поведения, частные случаи которой — гиперагрессивность или тревожность, сопровождающиеся сужением поведенческого спектра. Восстановление нормальной программы поведения — снижение агрессии (или тревоги) и повышение общительности, восстановление нормальной последовательности актов внутривидового взаимодействия в тест-ситуации — основные проявления этого восстанавливающего эффекта. Следовательно, антиагрессивный, транквилизирующий, антидепрессивный эффекты входят как необходимые составные компоненты в это действие, хотя и односторонне его отражают. В интегральном виде этологические спектры действия бензодиазепинов при однократном и субхроническом их введении могут служить хорошими примерами такого нормализующего действия. В формализованном виде его можно представить наглядно по табл. 22, 23, 24 и графов текущей последовательности актов.

Феномен нормализации поведения в течение ограниченного отрезка времени может быть объективно измерен и охарактеризован на основе этологического подхода. Качество этого эффекта может быть оценено только на протяжении достаточно длительного времени, причем при условии взаимодействия животных в группе.

Следует подчеркнуть, что действие психотропных веществ на поведение животных в условиях хронического применения может быть переполнено психотропным материалом настоящим и комплексным на дестабилизацию и «переобучение» в применении психотропных веществ в этих условиях по выработке новых веществ.

С другой стороны, психотропных средств вводят полученные животные и усиливает в поведении фармакоэтологию.

Нейропсихотропная перспектива внутривидового взаимодействия в период биологического цикла, касающегося имущественно. Однако только гормональные. Основными синтетическими препаратами И. П., И. П. и Г. И. и Vale W., 1975.

Следует подчеркнуть, что в современной экспериментальной психофармакологии нет аналогов такого подхода к оценке действия психотропных средств, поэтому изучение корригирующих внутривидовое поведение эффектов веществ в условиях хронического их введения животным с патологией внутривидового поведения и комплексной оценкой эффектов может быть перспективным направлением в экспериментальной психофармакологии. Такое изучение, как показывает материал настоящей главы, возможно осуществить с применением комплексных воздействий, направленных не только на дестабилизацию консервативной стратегии поведения, но и «переобучение» поведения в группе, и, что наиболее важно, применение психотропных средств (психодепрессантов) в этих условиях позволяет выявить способности животных к выработке новых адаптивных реакций на фоне применения веществ.

С другой стороны, длительное введение некоторых психотропных средств (психостимуляторов, этанола), как показывают полученные результаты, может вызвать у нормальных животных и усилить у изолянтов ряд ненормальных изменений в поведении, которые могут рассматриваться в качестве фармакоэтологических моделей патологии поведения.

Глава 6

ЭТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ НА ВНУТРИВИДОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ В КОНТРОЛЕ ВНУТРИВИДОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Нейропептиды привлекают внимание как потенциально перспективные вещества для контроля различных форм внутривидового поведения. Синтетические пептиды стали активно создаваться и изучаться в конце 70-х годов; до этого периода был накоплен большой экспериментальный материал, касающийся гормональных эффектов естественных, преимущественно гипоталамо-гипофизарных, пептидов (ГГП). Однако только в последнее время начали изучаться экстрагормональные эффекты нейропептидов, в том числе психотропные. Основные центральные эффекты пептидов и их синтетических аналогов были обобщены в ряде обзоров [Ашмарин И. П., 1977; Судаков К. В., 1981; Клуша В. Е., 1978; Чименс Г. И. и др., 1980; Мышлякова М. В., 1981; Broun M., Vale W., 1975; Kosterlitz H., Hughes J., 1975]. Из-за отсут-

ствия прямых данных эти обобщения не касались вопросов возможного участия пептидов в регуляции внутривидового поведения. Имеется много объективных данных, которые могут быть привлечены для обоснования предположения о непосредственном отношении пептидов (как опиатных, так и ГГП) к интеграции сложных форм внутривидового поведения.

Самыми общими основаниями для таких предположений могут быть эксперименты морфологической направленности, показывающие, что, например, опиатные пептиды локализованы в сенсорных системах, получающих слуховую, вестибулярную и висцеральную информацию, т. е. принимают непосредственное участие в интеграции входящей информации, на основе которой внутривидовые связи могут формироваться и поддерживаться. Опиаты и ГГП богато иннервируют лимбические области, которые, безусловно, важны в интеграции внутривидового поведения. Нейросекреторные клетки гипоталамической области передают специфические сигналы с помощью пептидов («нейропептиды» — термин достаточно условный, так как многие ГГП являются общими для ЦНС и кишечника), причем эта пептидергическая гипоталамо-гипофизарная регуляция находится под контролем моноаминов, роль которых в интеграции агрессии и защиты в известной мере определена [Eichelman B., Thoa N., 1973; Eichelman B., 1979; Eichelman B. et al., 1981]. Следует отметить, что эндогенные пептидные регуляторы (нейрогормоны) осуществляют интеграцию нейрональных функций в более широком плане, чем специфические нейромедиаторы. Они изменяют возбудимость комплекса нейрональных цепей на длительный период, тем самым изменяя рецепторные мембранные механизмы, локально запускаемые медиатором. Одна и та же субстанция нейрогормона может управлять многими дискретными элементами нервной системы, которые имеют на своем конечном выходе ответ важного физиологического значения.

Нейрогормоны выполняют важные функции в поведенческих реакциях, более тонких, чем инстинкты. Эти реакции не являются непосредственными, а скорее опосредованными, продолжающимися во времени проявлениями поведения, имеющими ценность для выживания [Barker J., 1977]. Тем самым нейрогормоны могут модифицировать ряд высокоранговых функций адаптивного значения, особенно важных для выживания особей, таких, как комплексные формы коммуникаций и обусловливания.

Уже отмечалось, что термин «нейропептиды» достаточно условный и отражает только одну сторону происхождения пептидов и их функций. Ряд пептидов, «общих» для мозга и кишечника животных и человека, выявлен у живых существ, находящихся на нижних ступенях эволюционной лестницы.

Так, A. Pearse (1980) показал что у *Ciona intestinales*, относящейся к urochordates, отделившихся от эволюционной линии, ведущей к позвоночным и человеку 600 млн. лет назад, как в мозговой ткани, так и в кишечнике выделены 11 иммунореактивных пептидов (β -эндорфин, нейротензин, соматостатин и др.). Предполагается, что эти пептиды участвуют в восприятии, анализе, интеграции и оценке ряда внешних стимулов.

В ходе эволюционного развития нейрогормоны были «отобраны и сохранены» как эффективный и относительно простой (по механизму) способ активации комплексных программ поведения. Аналогично тому, как гормоны регулируют физиологическое состояние и развитие своих органов-мишеней, так и нейрогормоны (пептиды) могут модулировать активность специфических популяций нейронов, ответственных за выражение (экспрессию) ряда основных побуждений (питье, еда, спаривание, груминг, агрессия, спячка, территориальность) [Barker J., 1977].

Распространенным представлением о возможной роли пептидов в интеграции функций ЦНС и поведения является концепция о нейропептидах как особом классе молекул-сигналов (информационных молекул), функциями которых являются регуляция и согласование различных биохимических и физиологических процессов. Биологические функции (в том числе и поведение) непосредственно определяет не структура пептида, а определенная совокупность свойств активного участка молекулы. Эта совокупность свойств обозначается термином «сигнатура». В 1 молекуле (препарате) может быть закодировано несколько сигнатур, определяющих различные функции; этим обусловлена полифункциональность большинства пептидов, что в известной мере объясняет наличие разнонаправленных эффектов пептидов на отдельные формы внутривидового поведения.

Безусловно, важными для интерпретации результатов именно поведенческих экспериментов являются представления о том, что пептиды есть субстрат кратковременной памяти, результат записи нейронами локальных событий в аксондритических субсистемах. Ряд авторов отмечают, что синтез некоторых нейропептидов (АКТГ, вазопрессин) связан с процессами приобретения индивидуального опыта (обучением, памятью). Процессы внутривидового взаимодействия, в том числе агрессивного, неизбежно сопровождаются обучением. В этом отношении представляют интерес данные [Webster J., Fox K., 1974], показывающие, что внутривидовая агрессия мышей-самцов, которые были реципиентами экстрактов мозга от высокоагрессивных мышей-самцов, имевших положительный опыт побед в драках, значительно понижалась при субдуральном введении им этих экстрактов.

Авторы считают, что у мышей-доноров во время ежедневных драк в мозге синтезируются пептиды, которые обладают свойствами отрицательного подкрепляющего фактора, и эта «информация» тормозит реализацию агрессии у мышей-реципиентов.

Характерно, что активные нейропептиды синтезируются во время и спустя некоторое время после процедуры обучения. Затем, после прочного закрепления навыка, они перестают выявляться.

Весьма вероятно, что пептиды только запускают механизмы, приводящие к консолидации энграмм, и, выполнив свою роль, быстро разрушаются и выводятся.

Не исключается возможность, что сами ГГП могут запускать некоторые программы видотипичного поведения; в частности, ангиотензин-I (в меньшей степени ангиотензин-II), а также некоторые их производные способны контролировать питьевое поведение у многих видов позвоночных. Инъекция этих пептидов в передний гипоталамус и медиальную преоптическую область вызывает специфические видотипичные питьевые поведенческие реакции. Видимо, нейросекреторные клетки гипоталамуса способны продуцировать ангиотензины, которые запускают соответствующие поведенческие реакции в результате взаимодействия с белками-рецепторами триггерных для данных реакций нейтронов.

Имеются доказательства участия пептидных факторов в поведении доминирования и агрессии монгольских песчанок. Показано, что их территориальное поведение зависит от синтеза клетками преоптической области пептидного фактора, который, однако, не был идентифицирован [Ungar G., 1975]. Введение ингибиторов синтеза белка актиномицина-D и пурамицина подавляет территориальное поведение и агрессивность.

ГГП, видимо, имеют прямое отношение к интеграции таких эмоционально-мотивационных состояний, как агрессия и защита. Многочисленные исследования по электрической стимуляции гипоталамуса показывают наличие именно в гипоталамусе нейрональных элементов, обеспечивающих запуск финальных (в этологической терминологии — консуматорных) элементов агонистического поведения. Например, прямая электрическая стимуляция вентромедиального ядра гипоталамуса вызывает поведенческие проявления защиты, а латерального гипоталамуса — поведенческие проявления агрессии [Звартау Э. Э., 1969; Козловская М. М., 1971; Вальдман А. В., 1972]. Если сопоставить данные электрофизиологических исследований с морфологическими по «функциональному» картированию гипоталамуса (рис. 59) [Тонких А. В., 1968; Schreiber V., 1963; Szentagothai J. et al., 1965], то обращает внимание факт, что зоны, обеспечиваю-

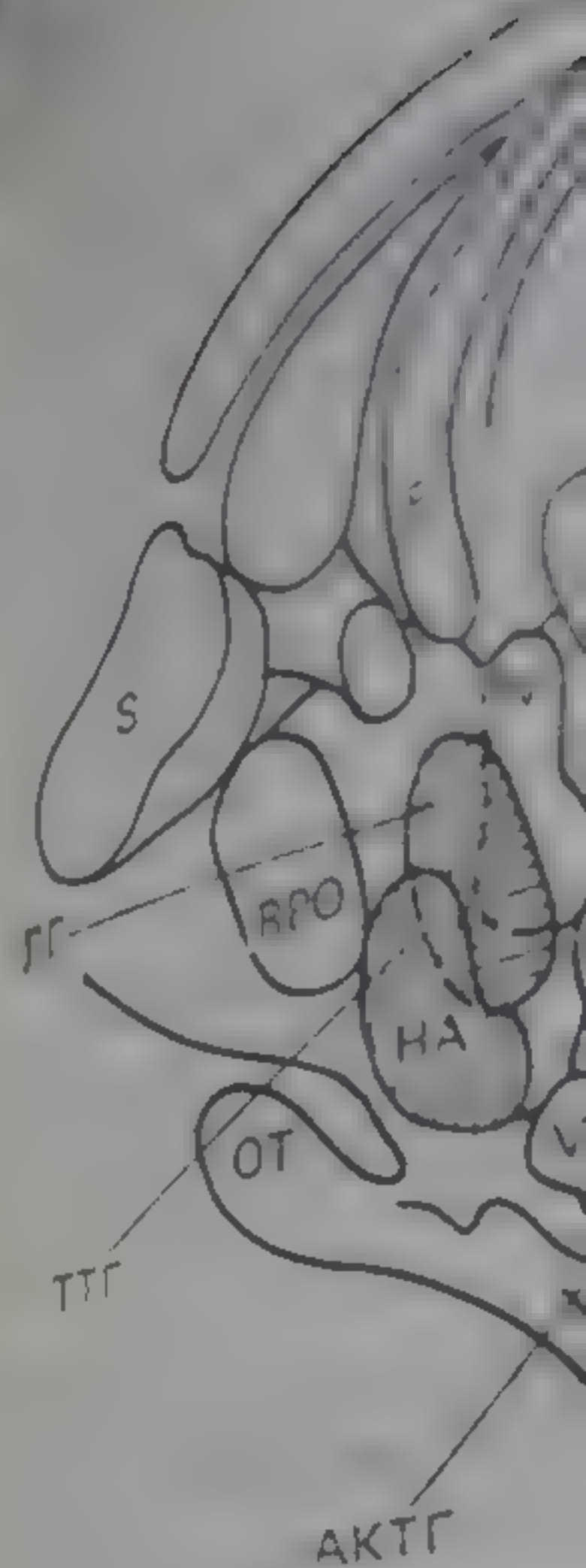


Рис. 59. Нейросекреторные клетки, контролирующие секрецию (ГГ), обозначены штриховкой. Новые обозначения:

НА — передний гипоталамус;
DM — дорсомедиальный гипоталамус;
HP — задний гипоталамус;
ЗТ — зрительный тракт; С — супраоптический тракт.

щие запуск поведенческих реакций содержат нейросекреторные клетки, продуцирующие секреторные вещества передней доли гипофиза. Эти вещества и выбрасываемые в кровь пептиды требуют изучения их роли в поведении животных, особенно в агрессии и защите.

Интенсивное изучение гипоталамуса позволило установить, что в нем содержится информация о состоянии организма. [Sandman D. L., 1969; De Wied D., 1969; Hughes J. et al., 1969]. В гипоталамусе выделяются различные формы поведения, связанные с агрессией, защитой и другими реакциями. Отметим, что имеются данные о том, что гипоталамус играет важную роль в регуляции поведения.

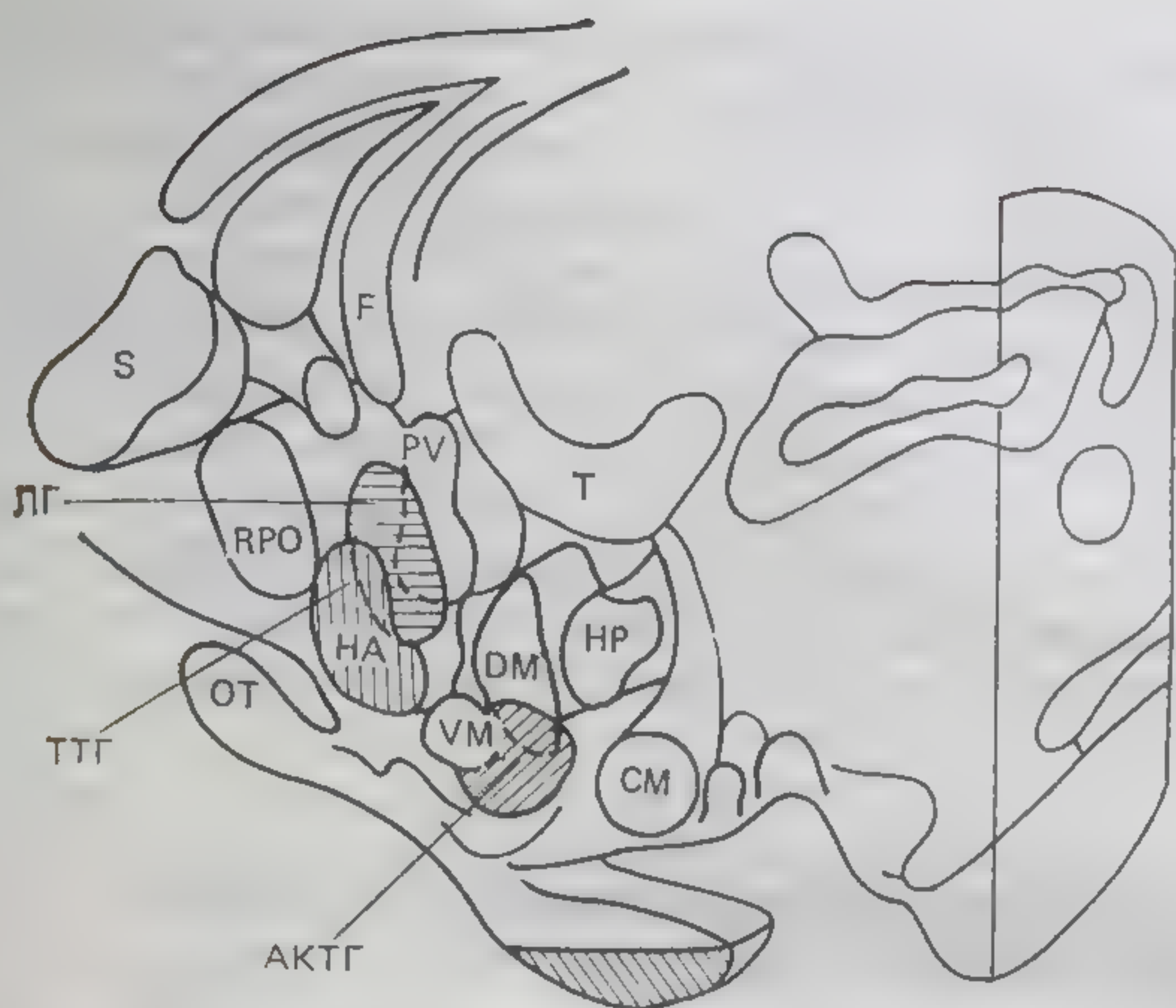


Рис. 59. Нейросекреторные области гипоталамуса, контролирующие секрецию гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ, ЛГ), обозначены штриховкой. Схема составлена на основе обобщения литературных данных.

HA — передний гипоталамус; PV — перивентрикулярное ядро; DM — дорсомедиальное ядро; VM — вентромедиальное ядро; HP — задний гипоталамус; RPO — преоптическая область; OT — зрительный тракт; CM — мамиллярные тела; S — перегородка; T — таламус; F — свод.

щие запуск поведенческих проявлений защиты, в основном содержат нейросекреторные клетки (пептидергические нейроны), продуцирующие субстанции, освобождающие АКТГ из передней доли гипофиза, причем эти нейроны не образуют синапсов и выбрасывают секрет непосредственно в сосуды. Экзогенные пептиды способны усилить агрессию или страх, но требует изучения вопрос: способны ли они вызвать эти реакции у животных, не имевших этих реакций до введения пептидов?

ЭТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ОПИАТОПОДОБНЫХ ПЕПТИДОВ

Интенсивное изучение эндогенных энкефалинов и эндорфинов позволило установить их роль в интеграции сенсорной информации [Sandman C., Kastin A., 1977] регуляции поведенческих ответов на боль и реализацию анальгезии [Kosterlitz H., Hughes J., 1975], интеграции механизмов памяти [De Wied D., 1969, 1973]. Однако удивительно мало внимания уделялось изучению действия этих пептидов на комплексные формы поведения, на внутривидовое поведение — агрессию, защиту и внутривидовую общительность. Важно отметить, что именно эти аспекты изучения пептидов приоб-

ретают существенное значение в связи с особой ролью, которую могут играть опиатоподобные пептиды в генезе чисто поведенческих, а также психических расстройств, в регуляции сложных форм внутривидовой поведенческой активности.

В существующей литературе уже имеются предпосылки для более широкой, многоплановой оценки эффектов опиатных пептидов, не только как морфиноподобных веществ, регулирующих поведенческий ответ на боль, но и субстанций, способных модифицировать внутривидовое поведение. В табл. 29 в обобщенной форме представлен ряд экспериментальных работ, дающий основания полагать, что опиатоподобные пептиды, имеющие мощные подкрепляющие свойства,

Таблица 29

Опиатные системы и внутривидовое поведение

Факты и концепции	Авторы, год публикации
Опиатные системы богато представлены в лимбических областях, которые исключительно важны в интеграции социального поведения	Costa E., 1980
Длительное отсутствие внешних социальных стимулов (изоляция) вызывает увеличение числа опиатных рецепторов в мозге (реакция поддержания опиатного равновесия)	Bonnet K., et al., 1976
У изолированных животных снижен «эндогенный эндорфиновый тонус». Изолянты потребляли морфина и этанола больше, чем сгруппированные животные	Паткина Н. А. и др., 1978; De Feudis F., 1978
Эндорфиновая недостаточность у изолянтов может проявляться в изменении порогов болевой чувствительности и эмоциональных реакций на боль	Пошивалов В. П., 1974, 1976
Синтетические опиатоподобные пептиды способны понижать внутривидовую агрессию изолированных мышей	Пошивалов В. П., 1982а; Poshivalov V., 1982; Пошивалов В. П., Кршяк М., 1982 Panksepp J. et al., 1980
Опиаты (морфин) снижают дистресс у детенышей, вызванный отнятием их от матери, а антагонисты опиатов (налуксон) обостряют его проявления	Gold M. et al., 1978
Эндогенные опиаты являются сильными стимуляторами секреции пролактина. Сами опиаты могут активно выделяться у матери во время грудного вскармливания и участвовать в формировании связей мать — ребенок	Brantl B., Teshemacher H., 1979
В материнском молоке обнаружены опиатоподобные пептиды (казоморфины), которые могут выступать в качестве экзогенного источника опиатного подкрепления, облегчающего возникновение у ребенка социальной привязанности	

принимают участие в процессах формирования потребности у животных во внутривидовых контактах (общительности) и внутривидовой привязанности.

Одним из наиболее вероятных путей участия энкефалинов и эндорфинов в интеграции внутривидового поведения является не прямой путь, а опосредованный действием на системы награды и наказания. Комфорт материнского общения (как и многие другие формы внутривидового общения) активирует системы награды у детенышей, в частности эндорфиновые системы, стимуляция которых в момент взаимодействия является подкрепляющей и способствует формированию внутривидовой привязанности. Опиатоподобные пептиды и опиаты, вводимые извне (эндорфины, энкефалины, морфин), могут замещать естественную «опиатную награду», которая в нормальных условиях имеет место в процессе социальных контактов. Вполне вероятно, что острый эмоциональный стресс и, соответственно, его проявления в форме тревоги и вокализации, возникающие во время изоляции крысят, котят, обезьян от матери [Panksepp J. et al., 1980], являются признаками состояния лишения, сходными по некоторым механизмам с «опиатным лишением» (или лишением других веществ, вызывающих токсикоманию).

Имеется много сходного в феноменологии и динамике наркотического пристрастия и поведения внутривидовой привязанности. Общими являются, во-первых, развитие сильного «эмоционального пристрастия»; во-вторых, развитие поведенческих реакций приближения (approach) к объекту, общение с которым вызывает чувство комфорта; в-третьих, возникновение сильного дистресса, дискомфорта в ситуации лишения «объекта привязанности» (или наркотика). Следует, однако, заметить, что аверсивное состояние, возникающее в условиях лишения как важных внутривидовых стимулов (объектов), так и наркотиков, — это сложное интегрированное состояние, многокомпонентное. Его тяжесть может зависеть от активности многих нейромедиаторных и пептидергических систем (катехоламинергических, серотонинергических, ГАМК-ергических, АКТГ и др.). Поэтому роль энкефалинов и эндорфинов не стоит особенно преувеличивать — она может состоять в модулирующем влиянии на остроту этих аверсивных реакций, имеющих различные запускающие причины и некоторое сходство в феноменологии.

Следует обратить внимание, что «опиатные депрессанты» (морфин и сходные с ним препараты), а также вещества, имеющие опиатные компоненты действия (например, этанол, бензодиазепины), наиболее эффективно подавляют поведенческие проявления стресса и дистресса, а «неопиатные депрессанты» (нейролептики и др.) не снижают проявлений дистресса [Panksepp J. et al., 1980a].

Стремление компенсировать недостаток внутривидовых контактов в изоляции животные способны реализовать за счет самовведения опиатов или других веществ с наркотическим потенциалом. В наших опытах совместно с Н. А. Паткиной было обнаружено, что в условиях длительной изоляции от сородичей крысы потребляли этанола больше, чем сгруппированные [Паткина Н. А. и соавт., 1978]. Эти опыты с изолированными животными показывают принципиальную возможность замещения естественной «экзогенной» награды (контакты с сородичами) другим искусственным эквивалентом (этанол).

С другой стороны, все чаще предпринимаются попытки связать некоторые физиологические (фармакологические) эффекты эндорфинов, особенности их обмена и распределения с их ролью в патогенезе психических расстройств, в частности депрессий и шизофрении. Предполагается [Verhoeven M. et al., 1979], что шизофрения может быть обусловлена нарушением метаболизма β -эндорфина. Большинство авторов связывают патогенез шизофрении с избыточной активностью эндорфинов. На этом основании в клиническую практику активно внедрялся налоксон. Блок опиатных рецепторов налоксоном вызывал временное прекращение галлюцинаций у некоторых больных. В то же время в других исследованиях антипсихотической активности у налоксона не отмечалось. Использование β -эндорфина вызывало ухудшение состояния больных шизофренией, а применение аналога γ -эндорфина приводило к улучшению состояния. На основании того, что лечебный эффект (антипсихотический) проявлялся при повышенных дозах аналога γ -эндорфина авторы предполагают [Verhoeven M. et al., 1979], что шизофрения обусловлена дефицитом дес-Тир- γ -эндорфина или близких к нему по строению веществ. Показано повышение некоторых фракций эндорфинов в ликворе больных шизофренией. В первой фракции гемодиализата больных был обнаружен неизвестный ранее пептид лей-эндорфин. Имеются единичные сообщения о эффективности β -эндорфина в дозе 10 мг (вв.) у больных с бредом, галлюцинациями, навязчивыми движениями, тревогой.

Однако пока не ясно, насколько специфичны эти эффекты и удастся ли получить достаточно стойкую нормализацию поведения больных.

Вышеизложенное побудило нас в более широком поведенческом плане начать изучение того, в какой мере опиатные пептиды способны регулировать аффективные состояния, возникающие в процессе внутривидового взаимодействия, насколько специфичны их эффекты, какой поведенческой ценой можно добиться снижения агрессивного поведения и нормализации внутривидовой общительности.

Этиологический п

Категория и элементы

Внутривидовое:

агрессия:
атаки (укусы, т
угроза
общительность:
обнюхивание т
обнюхивание н
груминг тела
следование
обнюхивание п
защита:
отступление
амбивалентность:
вибрация хвост
циркуляция
Индивидуально:
локомоция
чистка, груминг
сидит

* (+) или (-)
Достоверность
поведения обозна
** В данной
ятностей (из ана
тральные значе

Опыты проводились на агрессивных изолированных мышах по стандартной этологической методике [Пошивалов В. П., 1974, 1981в]. Оценивалось 20 различных показателей поведения, которые были систематизированы по мотивационным категориям: внутривидовое поведение — агрессия, защита, общительность, амбивалентность; индивидуальное — локомоция, груминг (чистка), сидение. В опытах использовались синтетические опиатоподобные пептиды: дипептид кноторфин (Tyr-Arg), мет-энкефалин, синтетический аналог энкефалинов (СА-ЭНК) тетрапептид (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-NH₂), нео-эндорфин. Эффект пептидов на поведение оценивали путем сравнения средних частот появления поведенческих актов в контроле (0,9 % изотонический раствор) и после инъекций пептидов.

Было выявлено, что мет-энкефалин (50 мкг в боковой желудочек мозга) снижал частоту появления атак и угрозы партнеру ($n = 12$; $T^{\Delta} = 0$; $p < 0,05$), активировал некоторые

Т а б л и ц а 30

Этологический профиль активности мет-энкефалина *

Категория и элементы поведения	Мет-энкефалин (2 мкл, 50 мкг, внж.)	Мет-энкефалин ** (2 мкл, 50 мкг, внж.) — контроль (0,9% изотонический раствор 2 мкл. внж.)
Внутривидовое:		
агрессия:		
атаки (укусы, толчки)	0,106	—0,103 °
угроза	0,023	—0,058 °
общительность:		
обнюхивание тела	0,027	—0,005
обнюхивание носа	0,003	—0,015
груминг тела	0,038	+0,038 °
следование	0,018	+0,018 °
обнюхивание половое	0,106	+0,088 °
защита:		
отступление	0,020	—0,023
амбивалентность:		
вибрация хвостом	0,000	—0,050 °
циркуляция	0,000	—0,007
Индивидуальное:		
локомоция	0,166	+0,027 °
чистка, груминг	0,144	+0,038 °
сидит	0,298	+0,094 °

* (+) или (—) у цифр показывают направленность эффекта. Достоверность разностей вероятностей появления элементов поведения обозначена (°).

** В данной графе показана разность статистических вероятностей (из значений, полученных в опыте, вычитаются контрольные значения).

Таблица 31

Фармакоэтологический профиль опиатоподобных пептидов при их однократном введении

Поведение	Пептиды, дозы				
	МЕТ-ЭНК (50 мкг)	СА-ЭНК (25 мг/кг)	КТ (25 мг/кг)	НЕО-ЭНД (25 мг/кг)	НЕО-ЭНД (25 мг/кг) + диазепам (2,5 мг/кг)
Агрессия	▼	▼	▽	▽	▼
Общительность	▽▲	▽△	▽	▲	▲
Защита	▽	△	△	▲	—
Амбивалентность	▼	▽	▲	▽	▽
Локомоция	▲	▽	—	▽	▼
Грумминг	▲	△	▲	▲	—
Сидение	▲	▲	△		▲

Примечания. Разность статистических вероятностей появления отдельных категорий поведения (контроль — препарат) указана условными знаками: Δ — увеличение, ∇ — снижение; достоверные изменения при $p < 0,05$ по T^{Δ} -критерию Вилкоксона обозначены (\blacktriangle) и (\blacktriangledown). Детали оценки эффектов см. в табл. 4. Обозначения пептидов см. в тексте.

формы внутривидовой общительности: половое исследование, груминг тела партнера (табл. 30 и 31). Мет-энкефалин повышал индивидуальную моторную активность изолированных мышей, в частности такие формы, как груминг и локомоция. Действие пептида на внутривидовое поведение по ряду эффектов (агрессия, общительность) сходно с действием морфина [Пошивалов В. П. и соавт., 1982].

СА-ЭНК тетрапептид-амид в дозе 25 мг/кг уменьшал частоту атак с укусами и ударами ($n = 12$; $T^{\Delta} = 0$; $p < 0,05$) и по-разному изменял общительность. СА-ЭНК понижал частоту амбивалентных форм поведения и резко усиливал статичные элементы поведения. Дипептид кноторфин (КТ 25 мг/кг) усиливал амбивалентные и статичные поведенческие элементы. Под влиянием КТ наблюдалась только тенденция к снижению агрессии и общительности.

Нео-эндорфин (НЕО-ЭНД — 25 мг/кг) усиливал внутривидовую общительность и проявления защиты ($n = 12$; $T^{\Delta} = 0$; $p < 0,05$). Нео-эндорфин снижал, но не подавлял агрессивное поведение полностью, резко активировал груминг собственного тела. Следует отметить, что антиагрессивный эффект и усиление общительности нео-эндорфином потенцировались препаратом бензодиазепинового ряда диазепамом (см. табл. 31). Следовательно, одновременная активация опиатных и бензодиазепиновых рецепторов имеет значение в реализации антиагрессивного эффекта и повышении общительности.

В целом действие кинорфина подобно действию седативных средств, а этограммы мет-энкефалина сходны с этограммами морфина, с той разницей, что мет-энкефалин (внутрижелудочковая инъекция) акцентирует внутривидовую общительность. Сходные по направленности эффектов данные были получены с β -эндорфином на крысах [Meyerson B., 1981]. По контрасту с морфином β -эндорфин повышал «дружеские» внутривидовые контакты (в нашей терминологии «общительность») у крыс в дозе 1 мкг (внутрижелудочковая инъекция). В больших дозах [Meyerson B., 1981] β -эндорфин, как и морфин, подавляет и внутривидовую общительность, и высокую сексуальную активность (копуляторное поведение), вызванную у кастрированных крыс-самцов большими дозами тестостерон-пропионата [Meyerson B. J., Berg M., 1977]. Антиагрессивное действие мет-энкефалина и нео-эндорфина у изолированных мышей можно в определенной мере объяснить «экзогенной компенсацией» эндогенного дефицита опиатов, который возникает в условиях длительной изоляции. О наличии такого дефицита косвенно свидетельствуют данные об изменении плотности опиатных рецепторов у изолянтов — увеличении их количества [Bonnet K. et al., 1976] как реакции, направленной на поддержание «опиатного равновесия». Относительное усиление дефицита опиатов (рис. 60) у изолянтов (налоксон 0,25 мг/кг) обостряет агрессию мышей. Однако большие дозы обладают иным эффектом. Характерно, что внутривидовая общительность в этих условиях не изменяется односторонне. Недостаток экзогенных опиатов у морфин-зависимых крыс в состоянии лишения морфина приводит к повышению общей реактивности и агрессивности [Lal H., 1973]. Ранее было показано, что экзогенные опиаты (морфин и др.) способны подавлять не только внутривидовую агрессию самцов, но также другие виды агрессии и в определенных диапазонах доз — внутривидовую общительность.

Синтетические энкефалины и их аналоги, как это показано в наших опытах (см. табл. 31), обладают неодинаковой способностью регулировать внутривидовую общительность изолянтов. Возможно, это обусловлено прежде всего различ-

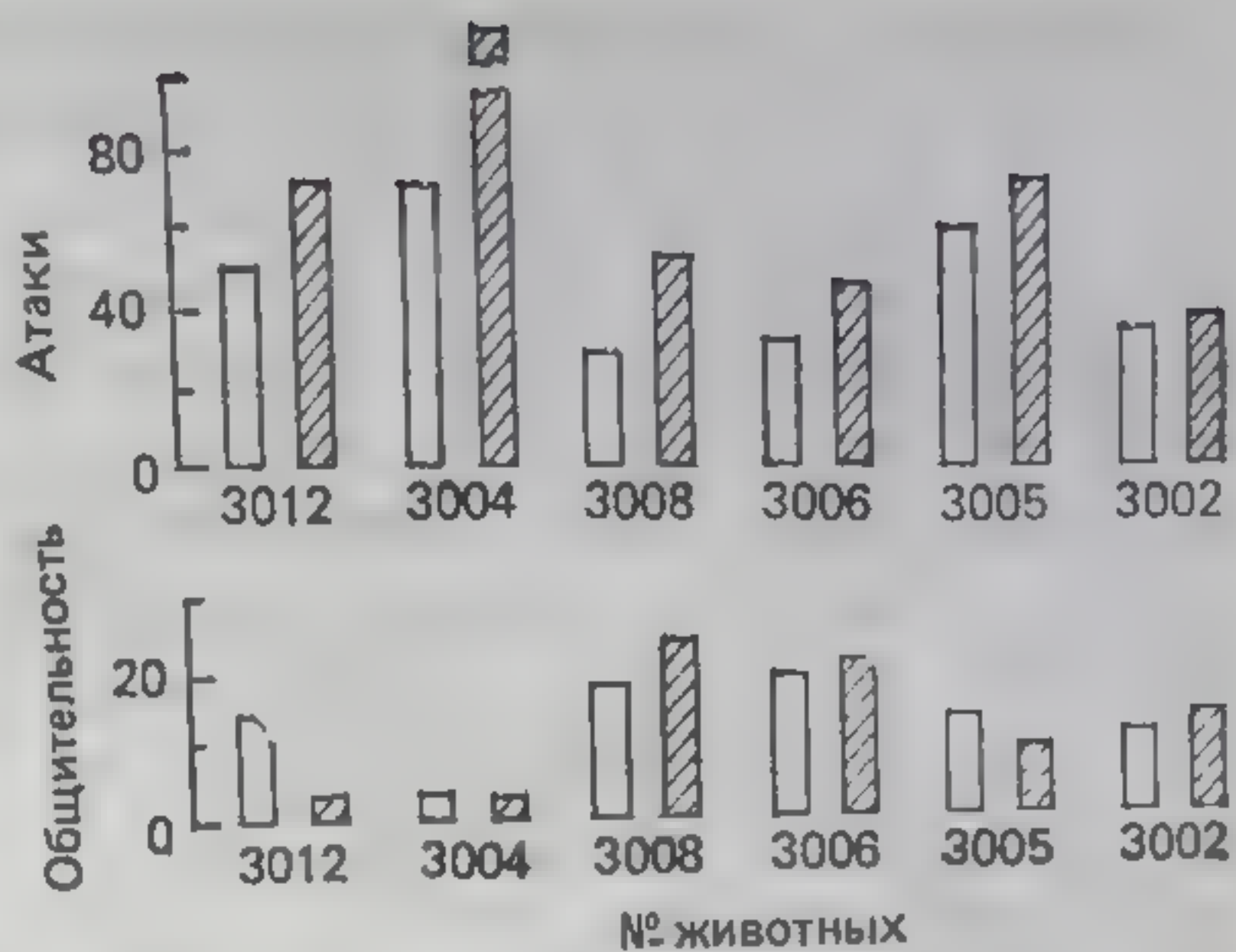


Рис. 60. Действие налоксона на частоту атак и общительность у агрессивных изолированных мышей.

Светлые столбики — контроль (0,9% физ. раствор); заштрихованные столбики — налоксон (0,25 мг/кг, в.н.б.).

ной подкрепляющей силой опиатных пептидов [Stein L., Belluzzi J., 1979] или разной способностью связываться с множественными опиатными рецепторами, выполняющими различные функции. Характер распределения пептидов в мозге может также определять конечный поведенческий эффект.

Угнетающая роль энкефалинов в интеграции отдельных эмоционально-мотивационных состояний подтверждается рядом экспериментальных данных и согласуется с представлениями об их снижающей «побуждение» роли [Stein L., Belluzzi J., 1979]. С этой точки зрения (если опиатная активность действительно имеет отношение к интеграции стремления к внутривидовым контактам) активация опиатных систем (морфин) должна снижать потребность животных в контакте, усиливать комфортное поведение. Действительно, анальгетические дозы морфина снижают у нормальных мышей тенденцию к агрегации (сгруппированию) [Пошивалов В. П., 1976], подавляют стремление к сексуальным контактам у крыс [Meyerson B., 1981].

Одним из существенных общих вопросов является вопрос о том, насколько важны опиатные системы для развития и выражения специфических форм внутривидового поведения (в частности, внутривидовой общительности), насколько тонизированы опиатные системы в условиях внутривидового взаимодействия? Повышает ли низкая опиатная активность стремление к внутривидовым контактам?

Наши опыты с налоксоном показывают, что агрессивные мыши в принципе способны к внутривидовым контактам на фоне высоких доз налоксона. У некоторых особей общительность даже повышается. Однако остается невыявленной биологическая ценность этих контактов, т. е. получают ли животные достаточное положительное подкрепление от внутривидовых контактов на фоне налоксона. Пока нет убедительных прямых данных, показывающих это. Косвенные данные имеются в отношении агрессивного поведения. Возрастание его (только в определенном диапазоне малых доз, см. рис. 60), возможно, связано с тем, что после малых доз налоксона снижается подкрепляющая сила самих агрессивных атак (т. е. малоэффективна подкрепляющая обратная связь), а ранее было показано [Tellegen A., Horn J., 1973], что внутривидовая агрессия имеет «самоподкрепляющие» свойства. В работах J. Panksepp и соавт. (1980) было показано, что налоксон (1 мг/кг 2—3 раза в день после родов) нарушал видотипичное материнское поведение рожающих самок: крысы повторно таскали и опускали в гнездо одного и того же детеныша или таскали детеныша «бесцельно» — некоторое время без возвращения в гнездо. Сходные эффекты наблюдали в аналогичной ситуации после налоксона (1 мг/кг) у собак. Однако у нормальных самок мышей на-

доксон (1 мг/кг) не нарушал последовательность действий, а только слегка замедлял возвращение детенышей в гнездо.

Социальная изоляция, «видимо, является фактором, создающим «опиатный дефицит»; так, небольшие сроки изоляции (1—2 нед) увеличивают потребность в «миролюбивых» контактах у неагрессивных изолированных мышей и крыс [Пошивалов В. П., 1974]; поведение «социальной игры» у молодых крыс также возрастает после изоляции [Panksepp J. et al., 1980]. Однако налоксон в широком диапазоне доз (0,5—5 мг/кг) не потенцировал эффектов изоляции, снижал проявления игрового поведения как у сгруппированных, так и у изолированных крыс. В ряде экспериментальных работ показано, что налорфин не вызывает существенных сдвигов в моторной активности и в ответах на боль. На фоне налоксона животное реагирует на острую боль (как и в случае морфина). Следовательно, опиатная система не тонизирована, она только вовлекается в интеграцию некоторых эмоциональных состояний.

Повышение опиатами общительности (мет-энкефалин, нео-эндорфин, β -эндорфин), усиление игрового поведения в определенном диапазоне доз убедительно свидетельствуют об их способности к активации побуждения. Эти результаты могут быть поддержаны многочисленными данными, показывающими усиление самостимуляции морфином и другими опиатами. Приведенные данные не подтверждают положение L. Stein, J. Belluzzi (1979) об исключительно «редуцирующей побуждение» роли опиатных систем и «индуцирующей побуждение» роли катехоламинергических систем. На наш взгляд, редуцирующие или индуцирующие эффекты опиатов могут представлять переменную, зависящую от имеющегося в текущий момент «эндорфинового тонуса» (известны суточные колебания в количестве опиатных рецепторов в мозге крыс), от наведенных социальными стимулами (доминант — подчиненный) или изоляцией колебаний энкефалинов и эндорфинов в мозге, от генетических и, в широком смысле, индивидуально-типологических характеристик животных. Следовательно, направленная регуляция внутривидового поведения опиатами, в принципе, возможна при четком контроле указанных переменных.

Анализ ряда экспериментальных работ [Belluzzi J., Stein L., 1977; Panksepp J. et al., 1979, 1980; Stein L., Belluzzi J., 1979; Meyerson B., 1981] дает основания полагать, что опиатоподобные пептиды, имеющие мощные подкрепляющие свойства и функционирующие активно в моменты внутривидового взаимодействия, принимают непосредственное участие в процессах формирования потребности во внутривидовых контактах (общительности) и контроле аффективных состояний.

Это участие, как показывают наши результаты, состоит в том, что опиатоподобные пептиды (как и морфин) способны изменять частоту и последовательность актов внутривидового поведения, изменять программу поведения, модулировать остроту аверсивных эмоционально-мотивационных состояний. Эти воздействия особенно эффективны у изолянтов при сочетании пептидов с препаратами бензодиазепинового ряда. Все это свидетельствует о том, что опиатоподобные пептиды обладают собственным психотропным эффектом, который имеет значение не только для интеграции состояния анальгезии, но и контроля аффективных реакций, входящих в структуру внутривидового поведения.

ЭТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ ПЕПТИДОВ

В последние годы активно систематизируются сведения о гормональных эффектах гипоталамо-гипофизарных пептидов (ГГП) в связи с их прямым или опосредованным участием в регуляции внутривидового, в частности агонистического, поведения [Adams D., 1979, 1980, 1981; Leshner A. et al., 1973; Brain P., 1979]. Однако мало этологически ориентированных исследований по изучению непосредственных психотропных эффектов ГГП, по изучению роли ГГП в контроле внутривидовой агрессии, защиты и общительности.

Воздействия однократных введений ГГП на внутривидовое поведение привлекают особое внимание, так как эти эффекты, видимо, в первую очередь связаны с центральным (психотропным) действием пептидов и их фрагментов, а эффекты при хроническом и субхроническом введении ГГП являются комплексными и включают также гормональное, трофическое действие не только на ЦНС, но и на периферические системы и органы. Степень развития этих органов может косвенно определять внутривидовое поведение, способность к доминированию и подчинению в сообществе, способность к позным, акустическим и феромональным внутривидовым коммуникациям.

Возможности регуляции ГГП (меланостатином, тиролиберином, люлиберином, соматостатином, кортикотропином и меланотропином) аффективных состояний в условиях внутривидовой конфронтации требуют изучения в более широком поведенческом плане, чем исследование их воздействия на обучение и память, как это проводилось до сих пор. Такое изучение, возможно, позволит наметить перспективы применения ГГП в качестве самостоятельных психотропных средств.

Адренотропный гормон (АКТГ), кортикотропин. В молекуле кортикотропина (АКТГ 1—39) выделяют не-

сколько функциональных частей, среди которых АКТГ 1—10 считается активным центром по гормональным и другим физиологическим эффектам.

Большое внимание уделяется в последние годы поведенческим эффектам двух фрагментов кортикотропина: АКТГ 1—24 и АКТГ 4—10, в частности действию их на внутривидовое поведение [Poshivalov V., 1982; File S., Clarke A., 1980].

АКТГ 1—24 (25 мкг вб.) через 5 мин после введения агрессивным изолянтам вызывает понижение атак (рис. 61), не влияет существенно на внутривидовую общительность (которая была резко снижена в условиях изоляции) и груминг, усиливает проявления защиты, тревоги.

АКТГ 1—24 через 15—60 мин вызывает усиление открытых форм агрессии (см. рис. 61) и понижение угрозы, снижение внутривидовой общительности, но активизирует амбивалентные формы поведения и груминг (табл. 32).

При субхроническом введении АКТГ 1—24 в течение 4 сут по 25 мкг в сутки внутривидовая агрессия снижается, повышается общий уровень исследования партнера (см. рис. 61), резко усиливается груминг собственного тела (по не партнера), подавляются амбивалентные реакции.

Введение АКТГ 1—24 (10 мкг вб.) на фоне агониста бензодиазепиновых рецепторов диазепама (3 мг/кг вб.) противодействует его угнетающему влиянию на проявления угрозы и амбивалентные формы поведения и антагонизирует облегчающему влиянию диазепама на внутривидовую общительность, т. е. АКТГ 1—24 выступает как антагонист диазепама по влиянию на указанные категории поведения (рис. 62).

АКТГ 4—10 (25 мкг вб.) достоверно увеличивает латентный период первой атаки у агрессивных изолянтов, частоту атак усиливает несущественно, понижает внутривидовую общительность, но активизирует индивидуальный груминг (5 мин). Через 30 мин АКТГ 4—10 усиливает агрессию и угрозы, подавляет общительность и амбивалентное поведение, усиливает вертикальные формы активности.

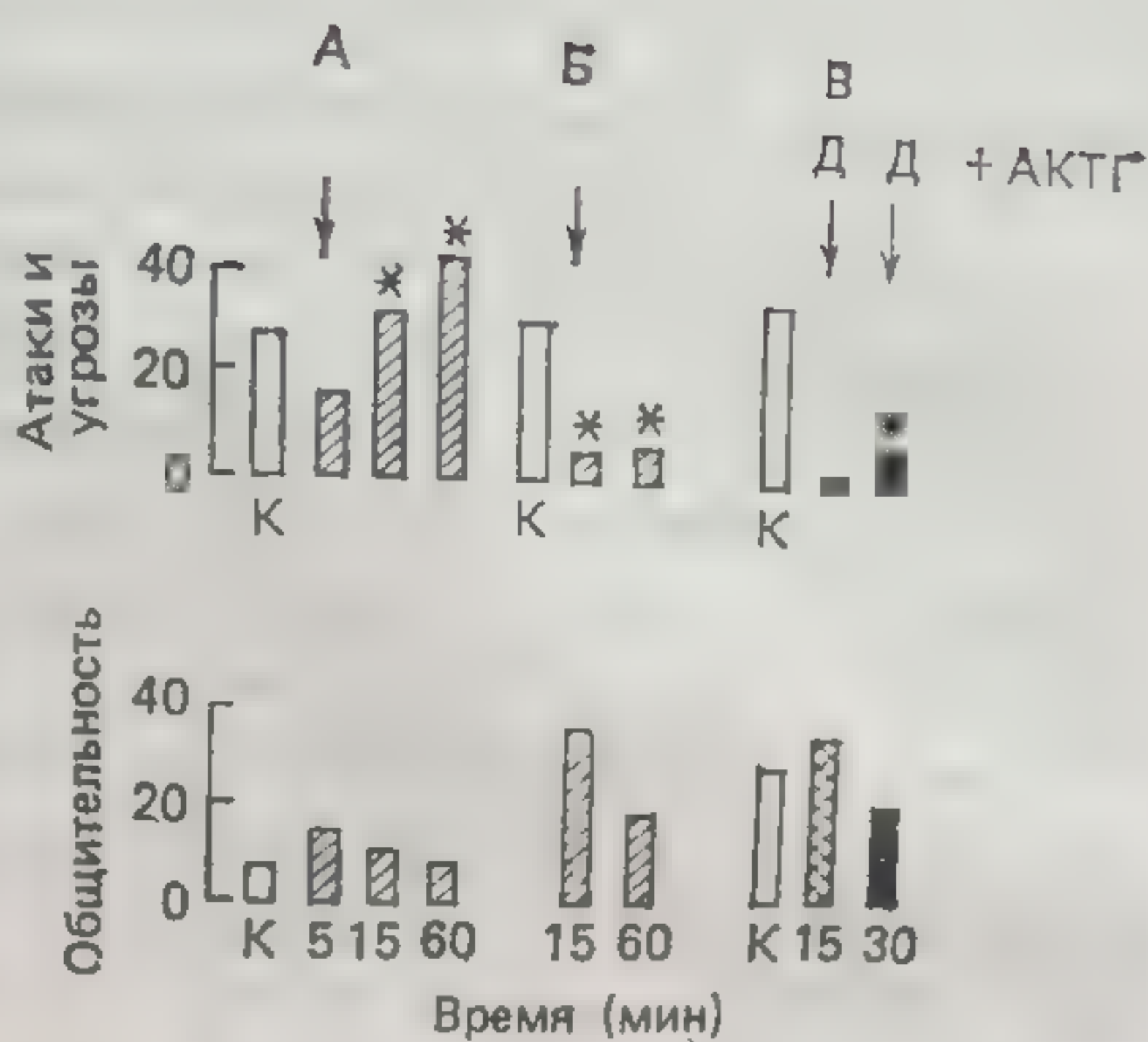


Рис. 61. Действие АКТГ 1—24 и диазепама на среднюю частоту атак, угрозы и общительности.

А — острый эффект АКТГ 1—24 (25 мкг; $n = 12$); Б — хронический эффект АКТГ 1—24 (25 мкг 5 дней; $n = 10$); В — диазепам (Д; 3 мг/кг) и диазепам (3 мг/кг) совместно с АКТГ 1—24 (10 мкг; Д + АКТГ; $n = 12$); К — контроль (0,9% физ. раствор); * — $p < 0,05$.

Фармакоэтологический профиль гипоталамо-гипофизарных пептидов при их однократном введении

Таблица 32

Поведение	Пептиды, дозы					
	МИФ-1 (25 мг/кг)	ЛГ-РГ (25 мг/кг)	ТРГ (25 мг/кг)	АКТГ 4-10 (25 мкг)	АКТГ 1-24 (25 мкг)	СОМАТО-СТАТИН (5 мг/кг)
Агрессия	▲	▲	△	△	▽	▼
Угроза	△▽	▽△	▼	▼	▽△	▲
Общительность	▽	△	▽	▼	▽△	▼
Амбивалентность	△	△	▽	▽	▲	△
Локомоция	△	▽△	▲	△	▽	▼
Грумминг	△▽	▲	△	△	▲	▽△
Сидит	▼	▼	▼	▽	△	▲

Таким образом, у АКТГ 1—24 выражен первоначальный подавляющий внутривидовую агрессию эффект при однократном введении (этот эффект кратковременный, он переходит в активацию агрессии) и стабильный угнетающий эффект при субхроническом введении. Возможно, что острый и хронический эффекты имеют различные механизмы. Поведение, обусловленное хроническими инъекциями АКТГ 1—24, в известной мере можно сопоставить с поведением животных, которые имели поражения в драках. АКТГ неизбежно вовлекается в снижение агрессии у животных, терпевших поражение, в силу сопровождающего такие поражения эмоционального стресса. Ранее было показано [Leshner A. et al., 1973], что АКТГ снижает вероятность межвидовой драки у мышей в условиях поддержания стабильного уровня других гормонов — тестостерона и кортикостероидов. АКТГ и кортикостероиды секретируются в значительных количествах во время поведения защиты, однако анализ их поведенческих эффектов в естественных ситуациях затрудняется интерференцией их эффектов, сложной системой регуляции по типу обратной связи.

Некоторые авторы полагают, однако, что снижающий агрессию эффект АКТГ 1—24 объясняется центральным действием пептида и что это — венадопочечниковое действие [Brain P., Evans A., 1977].

Первоначальный снижающий агрессию эффект АКТГ 1—24 может быть обусловлен его анксиогенными свойствами. Многие поведенческие эффекты АКТГ 1—24 могут интерпретироваться как результат усиления страха; например, облегчение усвоения реакции избегания и задержки затухания некоторых задач с аверсивным подкреплением

File S., 1978].
усиливают эф
АКТГ 1—24
взаимодействи
также у крыс
обусловлен дей
ется в корот
(5 мин), когда
чески введенны
действия, в до
Необходимо о
эффекты АКТГ
Внутрижелудо
(1,25 мкг),
4—10 (1,6 мкг)
ние активного
периферическо
4—10 (40 мкг)
снижает не
следование в
1978; File S.
1—24 более
действия, чем
когда дозы
двух пептидов
трижелудочк
1—24, чем д
минг, интенс
собны снижа
активацию,
АКТГ. Возм
имеют знач
ний по отно
общительно
Усиление
при остром
ласуется с
целенаправ
нение опре
вызывать о
Острые эф
15—30 мин
кондов, ко
ski W. et al
жает порог
ность к бо
при внут
тический э

[File S., 1978], высокая освещенность, незнакомая обстановка усиливают эффекты АКТГ 1—24 у крыс.

АКТГ 1—24 снижает время, проведенное в активном взаимодействии (общительности) не только у мышей, но также у крыс [File S., Clarke A., 1980]. Этот эффект не обусловлен действием кортикостероидов, так как он проявляется в короткие промежутки времени после инъекции (5 мин), когда стероидов высвобождается мало. Периферически введенный АКТГ 4—10, не имеющий надпочечникового действия, в дозе 25 мкг понижает общительность у мышей. Необходимо отметить, что периферические и центральные эффекты АКТГ 4—10 и АКТГ 1—24 у мышей и крыс сходны. Внутривенное введение малых доз АКТГ 1—24 (1,25 мкг), АКТГ 4—10 (1,6 мкг), d-Phe-аналог АКТГ 4—10 (1,6 мкг) вызывает [File S., Clarke A., 1980] снижение активного внутривидового взаимодействия у крыс, как и периферическое введение АКТГ 1—24 (50 мкг/кг) и АКТГ 4—10 (40 мкг/кг), т. е. 10 и 8 мкг на крысу. АКТГ 1—24 снижает не только исследование партнера, но также исследование в открытом поле в новой ситуации [File S., 1978; File S., Vellucci S., 1978]. В то же время АКТГ 1—24 более активен в подавлении внутривидового взаимодействия, чем АКТГ 4—10. Эти отличия особенно заметны, когда дозы берутся в отношении молекулярных масс этих двух пептидных фрагментов. Активация груминга при внутривенном введении более характерна для АКТГ 1—24, чем для АКТГ 4—10 [Wiegant V. et al., 1978]. Груминг, интенсивная чистка с эволютической точки зрения способны снижать уровень активации, шунтировать избыточную активацию, в частности вызванную анксиогенным эффектом АКТГ. Возможно, что анксиогенные свойства АКТГ 1—24 имеют значение в реализации его антагонистических влияний по отношению к эффектам диазепама на внутривидовую общительность.

Усиление агрессивного поведения изолированных мышей при остром введении АКТГ 1—24 и АКТГ 4—10 хорошо согласуется с представлениями о способности АКТГ усиливать целенаправленную мотивацию, ориентированную на выполнение определенной задачи, селективно улучшать внимание, вызывать общую мобилизацию [Sandman C., Kastin A., 1977]. Острые эффекты АКТГ 1—24, отставленные во времени на 15—30 мин, могут быть обусловлены выбросом глюкокортикоидов, которые способны резко повышать атаки [Kostowski W. et al., 1970]. В дозе 100—600 мкг/кг АКТГ 1—24 снижает порог реакции вздрагивания, повышает чувствительность к болевым стимулам, АКТГ 1—24 в дозе 20—50 мкг при внутривенном введении вызывает гиперальгетический эффект — уменьшает латентный период и порог бо-

левой реакции. Налоксон (1—5 мг/кг) усиливает это действие АКТГ 1—24. Возможно, АКТГ 1—24 является эндогенным антагонистом эндорфинов, нормально выделяющихся во время болевого стресса. АКТГ 1—24 может противодействовать некоторым оппозитным эффектам бензодиазепинов; это возможный вариант трактовки его антагонизма к некоторым эффектам диазепамы на внутривидовое поведение. Важно отметить, что существенным агрессогенным действием обладают отрезки пептида, содержащие активный центр АКТГ (АКТГ 4—10 и АКТГ 1—24), а другие отрезки, например АКТГ 11—24, как показывают данные Р. Brain, A. Evans (1977), оказывают нечеткое влияние на драки у мышей.

Таким образом, суммируя полученные результаты, можно выделить несколько последовательных фаз в действии АКТГ на свободное внутривидовое поведение: первоначальное анксиогенное действие (с понижением общительности), затем усиливающее текущую мотивационную активность при сужении поведенческого спектра активности (усиление агрессии, снижение общительности), затем, в условиях хронического введения, снижение внутривидовой агрессии и некоторое расширение поведенческого спектра, обусловленное комплексным гормональным и психотропным эффектами.

Меланоцит стимулирующий гормон (α -МСГ, меланотропин) — гипофизарный гормон, является фрагментом АКТГ, содержащим 13 аминокислот. Кроме чисто «пигментарных» эффектов, у МСГ обнаружено много «экстрапигментарных», в том числе на нервную систему и поведение [De Wied D., 1969, 1973]. МСГ может стимулировать выброс ТСГ; антигонадным действием обладает как синтетический α -МСГ, так и естественный β -МСГ, причем β -МСГ вызывает более значительное снижение веса яичек у мышей [Cehovic G., 1965].

Однократное введение α -МСГ агрессивным изолированным мышам (25 мкг вб.) приводит к первоначальному снижению агрессии (5 мин), а затем к усилению агрессии (30 мин). Введение α -МСГ субхронически (25 + 50 + 25 + 25 мкг вб.) приводит к повышению агрессии к 4—5-м суткам от начала инъекций при тестировании эффектов через каждые 24 ч (рис. 62). Инъекции α -МСГ на этом фоне приводят к понижению видотипичной агрессии, внутривидовая общительность при этом не восстанавливается. У отдельных мышей на 3-и сутки после однократной инъекции α -МСГ (25 мкг) происходила инверсия агрессии в защиту, причем это сопровождалось снижением индивидуальных форм активности. Субхронические эффекты у АКТГ 1—24 и α -МСГ у изолированных мышей противоположны: α -МСГ обостряет агрессию, а АКТГ 1—24 — снижает ее.

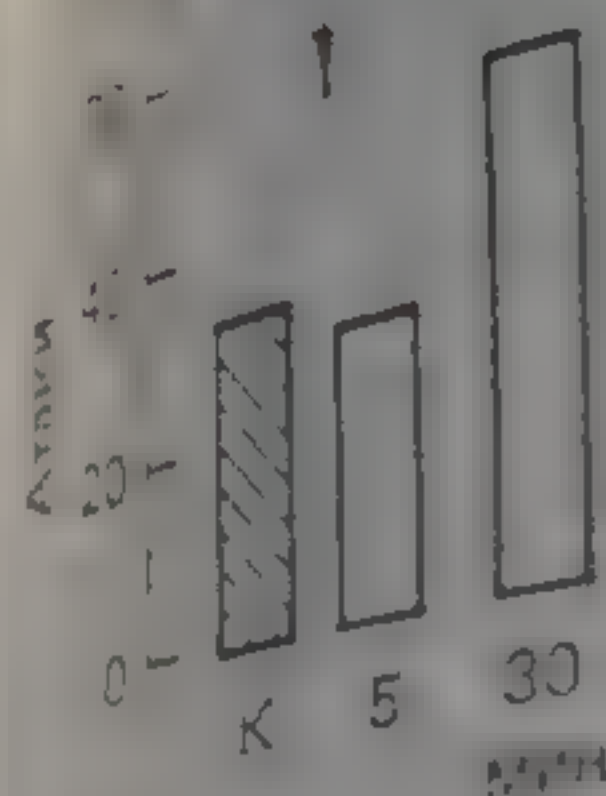


Рис. 62. Действие АКТГ 1—24 на агрессию у мышей.

α -МСГ считается стренокортикотропным, влияя в их процессе может изменять способность модифицировать поведение, такой механизм действия α -МСГ аккумуляция может тормозить, что доказательством является действие меланоцит стимулирующего действия на поведение мышей; возможно, что кальций ответ на менее подчиненных агрессивных действие [Patersson, 1973].

Известно, что МСГ участвует в интеграции поведения — облегчая агрессию. МСГ может оказывать эффекты, отличные от АКТГ, изменяя эффективность драки (кальций могут отличаться). МСГ, потенцируя внутривидовую агрессию, вызывают усиление общительности лапами социальными и т. п. [Sawyer, 1973].

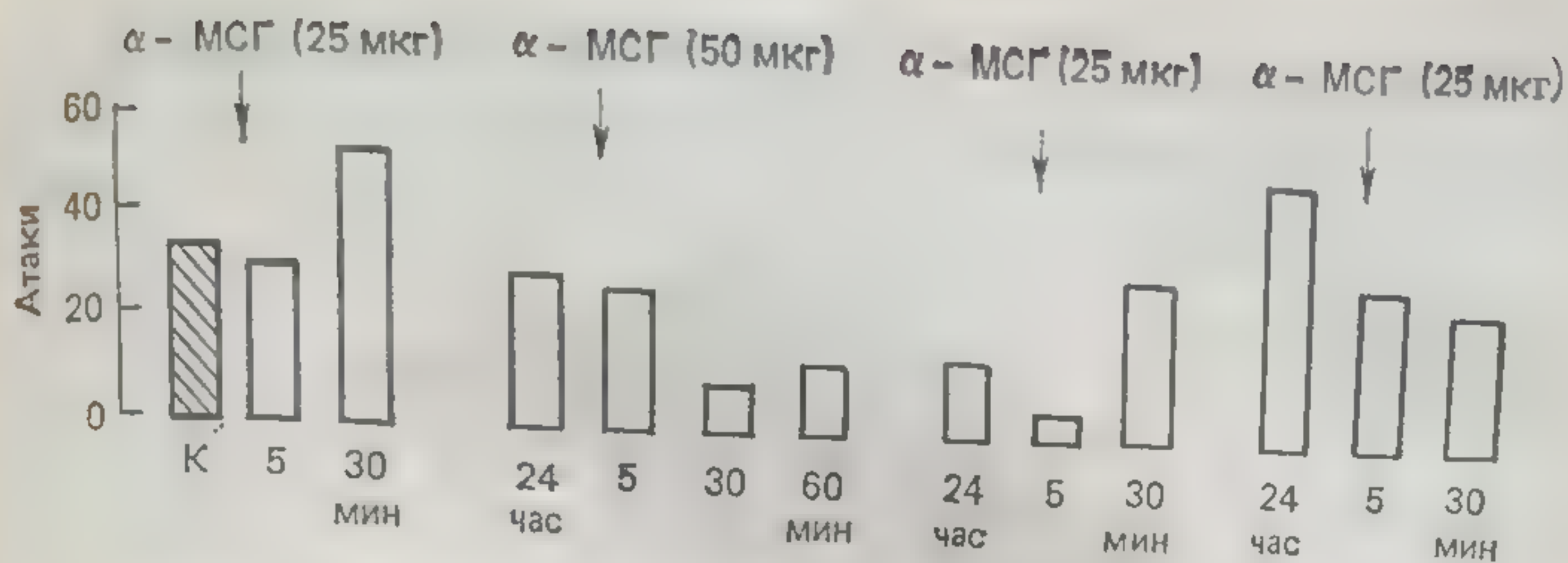


Рис. 62. Действие α -МСГ на внутривидовую агрессию изолированных мышей.

α -МСГ считается фрагментом АКТГ без существенной адренокортикотропной активности, этим могут объясняться отличия в их пролонгированных эффектах. Однако α -МСГ может изменять функции других систем-мишеней, которые способны модифицировать агрессивное поведение; в частности, такой мишенью может быть эпифиз. Меченый $^{125}\alpha$ -МСГ аккумулируется в эпифизе [Dupont A. et al., 1975] и может тормозить секрецию эпифизарного мелатонина. Имеются доказательства [Paterson A. et al., 1980] агрессогенного действия мелатонина у сгруппированных подчиненных мышей; возможно, мелатонин способен снижать адренокортикальный ответ на стресс и делает подчиненных животных менее подчиненными и более агрессивными. У изолированных агрессивных мышей мелатонин оказывает обратное действие [Paterson A. T. et al., 1980], угнетая агрессивное поведение.

Известно, что основные мозговые аминные системы участвуют в интеграции видотипичной агрессии: дофаминергическая — облегчает, а серотонинергическая — тормозит агрессию. МСГ может потенцировать некоторые дофаминергические эффекты [Plotnikoff N., Kastin A., 1976], но МСГ, в отличие от АКТГ, не вызывает усиление кругооборота дофамина [Iuvone P. et al., 1978]. Длительный стресс может изменять эффекты МСГ, поэтому его эффекты у изолянтов могут отличаться от его действия у сгруппированных животных. Драка (как и другие виды стресса) может активировать кругооборот дофамина [Modigh K., 1973]; на этом фоне МСГ, потенцируя эффекты дофамина, способен усиливать внутривидовую агрессию.

Однократные инъекции естественного β -МСГ белым мышам вызывают у них гиперреактивность, гипервозбудимость: усиливается общая двигательная активность, животные хватают лапами собственный хвост, совершают резкие движения и т. п. [Sakamoto A., 1966]. У людей β -МСГ вызывает усиление нервозности, страха, беспокойства.

Таким образом, α -МСГ и АКТГ-подобные пептиды имеют ряд общих эффектов и в то же время существенные отличия, в частности по влиянию на видотипичное агрессивное поведение. Наиболее приемлемым объяснением двойственного эффекта α -МСГ на агрессию может быть то, что, возможно, у α -МСГ имеются два независимых места (центра) с двумя противоположными эффектами в первой 13-аминокислотной последовательности АКТГ или наличие различных областей захвата этих отрезков АКТГ: 1) в мозговой ткани и 2) в эпифизе, где вторично эффект может быть опосредован изменением секреции мелатонина.

Меланоцит ингибирующий фактор (МИФ-1, меланостатин). МИФ-1 — гипоталамический пептид, тормозящий высвобождение меланоцитстимулирующего гормона гипофизом, является концевым трипептидом окситоцина.

МИФ-1 (25 мг/кг в/б. 5 мин) вызывает резкое усиление агрессии и угрозы у агрессивных изолированных мышей, снижает до минимума внутривидовую общительность неагрессивного характера (см. табл. 32). Агрессия преобладала в спектре поведения животных, поэтому удельный вес индивидуальных форм поведения (локомоции и др.) снижался. Через 15 мин после введения МИФ-1 агрессия держалась на значительном уровне, а общительность оставалась подавленной, возрастал индивидуальный груминг. Первоначально усиливались амбивалентные формы поведения, которые затем (к 15-й минуте) постепенно снижались. Через 24 ч после однократной инъекции МИФ-1 вызывал умеренную активацию агрессии, моторной активности, индивидуального груминга.

МИФ-1 в дозе 25 мг/кг (в/б.) препятствовал угнетающему действию агониста БДЗ — рецепторов диазепама (2,5 мг/кг в/б.) на внутривидовую агрессию и проявления угрозы (этот эффект был выражен до 30 мин); МИФ-1 также противодействовал усилению диазепамом внутривидовой общительности и угнетению амбивалентных форм поведения (рис. 63). У отдельных мышей МИФ-1 на фоне полного подавления агрессии диазепамом активировал защитные акты и позы. Видимо, МИФ-1 может являться фармакологическим антагонистом диазепама (возможно, «опиатных» эффектов диазепама) по ряду поведенческих тестов и признаков.

МИФ-1 (25 мг/кг в/б.) в меньшей мере антагонизировал антиагрессивному действию дофаминолитика галоперидола (1 мг/кг в/б.), но в большей мере противодействовал его угнетающему влиянию на поведенческие проявления угрозы. МИФ-1 резко активировал защитные формы поведения на фоне действия галоперидола и не способствовал активации внутривидовой общительности (рис. 64). МИФ-1 мало из-

...отдел...
...МИФ-1...
...реакции...
...дофамин...
...преоб...
...МИФ-1 на дофамин...
...об одностор...
...МИФ-1 и галоперидо...
...Следует отметить...
...дозе противодей...
...действию м...
...агониста ГАМ...
...оров (см. рис. 64),...
...в меньшей степени...
...15 мин после введ...
...большей — через 60...
...антагонизировал...
...на внутривидов...
...В то же время гру...
...мола и МИФ-1 ре...
...как и амбивален...
...ния (МИФ-1 и седу...
...действовал угнетаю...
...ую активность. Ст...
...лом на фоне МИФ...
...Усиление МИФ...
...суете с данными...
...ном и др. (1980),...
...усиливает проявл...
...веденческих реакц...
...от 20 до 40 мг/кг...
...лых доз L-ДОФА...
...мина (см. гл. 3, 4...
...подобно типичн...
...МИФ-1 в дозе...
...на (5 мг/кг в/б.)...
...ми, повышал мы...
...40 мг/кг МИФ-1...
...поведения [Вал...
...МИФ-1 пот...
...ном, но сам с...
7 Зак. 64

менял статичные акты и позы, усиленные галоперидолом. С другой стороны, галоперидол снижал груминг, вызванный МИФ-1. У отдельных животных через 60 мин после введения галоперидола на фоне МИФ-1 появлялись реакции грызения (ранее было показано, что возникновение реакций грызения связано с активацией дофаминергических систем); в данном случае это может свидетельствовать о преобладающем влиянии МИФ-1 на дофаминергические системы или об одностороннем антагонизме МИФ-1 и галоперидола.

Следует отметить, что МИФ-1 в той же дозе противодействовал антиагрессивному действию мусцимола (1 мг/кг вб.), агониста ГАМК-ергических рецепторов (см. рис. 64), причем этот эффект в меньшей степени проявлялся через 15 мин после введения мусцимола и в большей — через 60 мин. Однако МИФ-1 не антагонизировал эффектам мусцимола на внутривидовую общительность. В то же время груминг на фоне мусцимола и МИФ-1 резко понижается, так же как и амбивалентные формы поведения (МИФ-1 и седуксен их активировали). МИФ-1 противодействовал угнетающему влиянию мусцимола на локомоторную активность. Статичные позы поддерживались мусцимолом на фоне МИФ на достаточно высоком уровне.

Усиление МИФ-1 агрессии у изолянтов хорошо согласуется с данными, полученными на кошках А. В. Вальдманом и др. (1980), которые свидетельствуют, что МИФ-1 усиливает проявления агрессивности, суживает спектр поведенческих реакций, усиливает конфликтность в дозах от 20 до 40 мг/кг. Эти эффекты напоминают действие малых доз L-ДОФА у мышей (см. гл. 3) и малых доз фенамина (см. гл. 3, 4). Однако МИФ-1 не вызывал стереотипии подобно типичным стимуляторам дофаминовых рецепторов (апоморфин, амфетамин).

МИФ-1 в дозе 5 мг/кг (вб.) через 24 ч после резерпина (5 мг/кг вб.) противодействовал резерпиновой гипотермии, повышал мышечный тонус, уменьшал птоз. В дозе 40 мг/кг МИФ-1 способствовал активации оборонительного поведения [Вальдман А. В. и др., 1980].

МИФ-1 потенцирует стереотипию, вызванную апоморфином, но сам стереотипию не вызывает. МИФ противодейст-

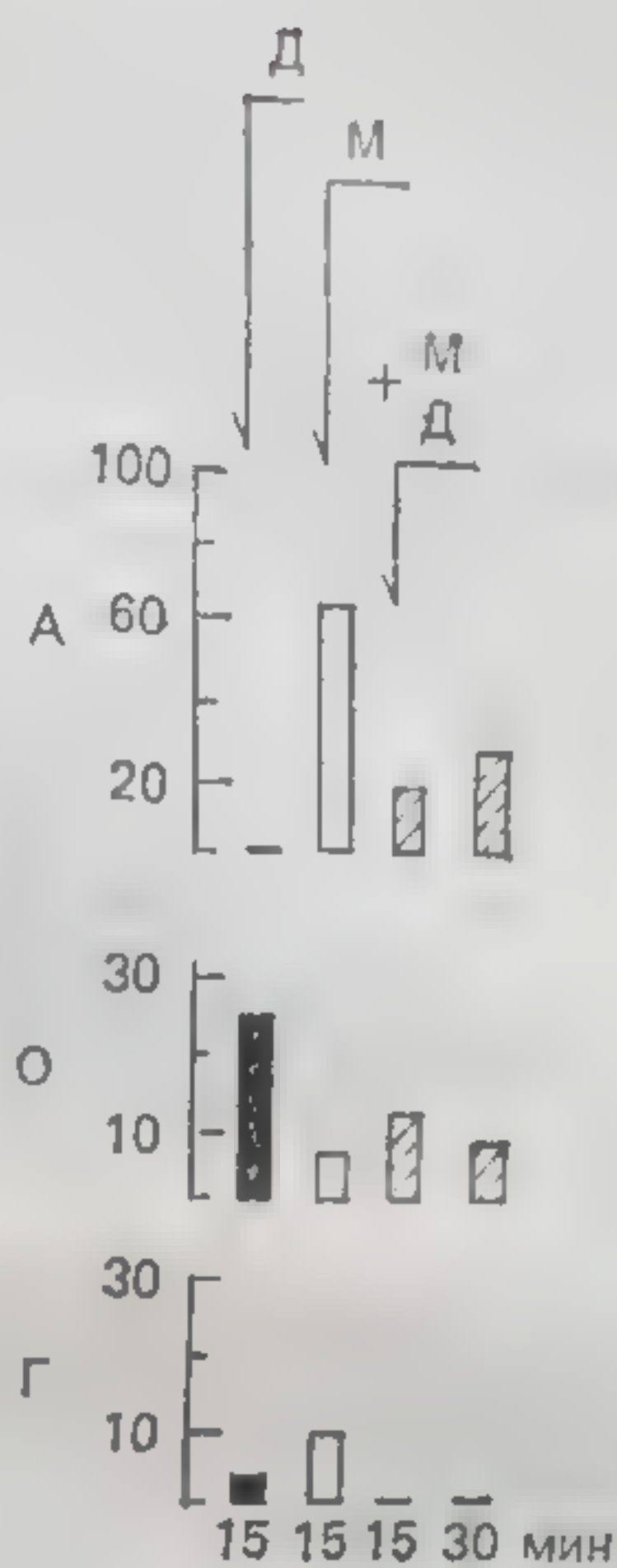


Рис. 63. Действие МИФ-1 (М; 25 мг/кг) и диазепама (Д; 2,5 мг/кг) на атаки (А), общительность (О) и груминг (Г) у изолированных мышей.

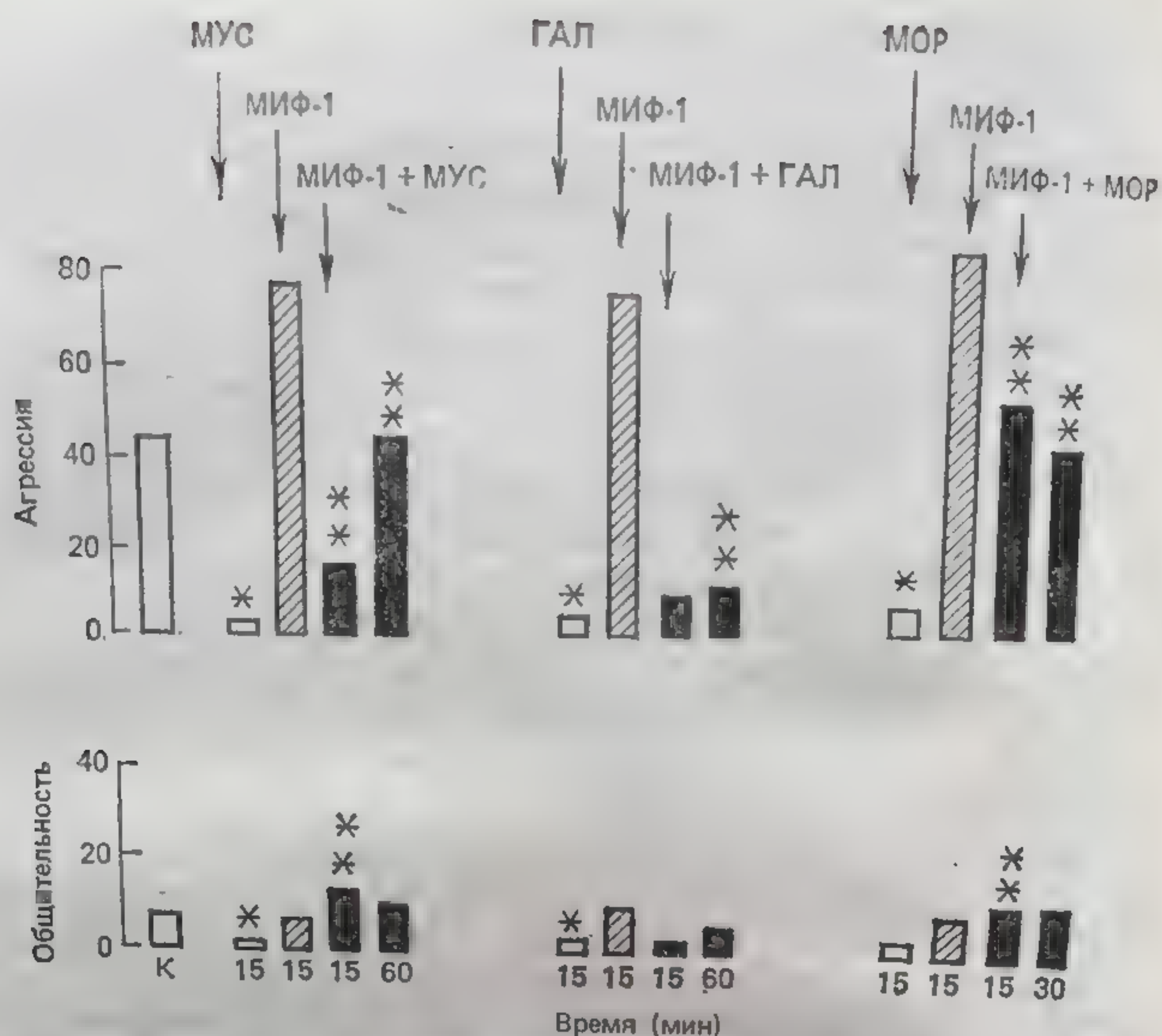


Рис. 64. Действие мусцимола, галоперидола и морфина (после МИФ-1; 25 мг/кг) на агрессию (среднюю частоту атак) и общительность. К — контроль; МУС — мусцимол (1 мг/кг; $n = 12$); ГАЛ — галоперидол (1 мг/кг; $n = 12$); МОР — морфин (2,5 мг/кг; $n = 12$) — светлые столбики; МИФ-1 — заштрихованные столбики; МИФ-1 совместно с препаратами — черные столбики; * и ** — достоверность различий при $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона.

вует не только антиагрессивному эффекту (см. рис. 64) галоперидола и его угнетающему влиянию на проявление угрозы у мышей, но также проявляет антикаталептогенное действие по отношению к эффектам других нейролептиков, что свидетельствует о его активирующем влиянии на дофаминергические механизмы не только в стриатуме, но и в мезолимбической системе.

МИФ-1 является достаточно сильным антагонистом опиатов — блокирует анальгетический эффект энкефалинов и морфина по тесту отдергивания хвоста, но в отличие от налоксона МИФ-1 не снижает потребление пищи у крыс с разрушением вентромедиального гипоталамуса. Нами показан антагонизм МИФ-1 к эффектам диазепама на внутривидовую агрессию, а также к некоторым эффектам мусцимола, что может указывать на некоторые ГАМК-негативные эффекты МИФ-1.

МИФ-1 блокирует развитие толерантности к морфину и пентобарбиталу у мышей [Koida M. et al., 1980], антагонизирует седативному эффекту пентобарбитала. МИФ-1 также

предотвращает явление седации у крыс и обезьян, которым вводили нейролептики. Кроме потенцирования эффектов L-ДОФА, МИФ-1 подавляет тремор, вызванный оксотремо-рином при всех возможных способах введения.

Антагонизм МИФ-1 с большим набором психодепрессан-тов из различных групп (этаминал-натрий, морфин, диазе-пам, галоперидол и др.) свидетельствует о возможных ком-плексных активирующих эффектах препарата. МИФ-1 спо-собен вызывать эффекты, подобные поведенческому действию α -МСГ, улучшая исполнение различного рода поисковых за-дач, реакций избегания в аверсивных ситуациях [Kastin A. et al., 1978, 1979], снижая иммобильность, связанную с дли-тельным плаванием, уменьшая вызванную пуромидином ам-незию, задерживая затухание в тесте спрыгивания на стер-жень.

Приведенные данные показывают, что МИФ-1 обладает выраженным агрессогенным эффектом, который сопровожда-ется дальнейшим сужением спектра поведения у мышей-изолянтов. Механизм этого действия, согласно представлен-ным данным нейрофармакологического анализа, может вклю-чать не только дофаминпозитивный компонент, но также опиатонегативный и ГАМК-негативный. Следует отметить, что эти данные могут быть поддержаны результатами с ан-тагонистом опиатов налоксоном и ГАМК-антагонистами бикю-куллином и пикротоксином, показывающими усиление агрес-сии у изолированных мышей (см. гл. 3).

Тиротропин освобождающий (рилизинг) гормон (ТРГ, ти-ролиберин). Тиротропин-рилизинг-гормон — это трипептид, вырабатывающийся гипоталамусом и стимулирующий высво-бождение гипофизом тиротропина. Нейротропные свойства ТРГ пока мало изучены. Логически оправдано представле-ние, что все непосредственные эффекты ТРГ связаны с его действием на ЦНС, а отставленные — безусловно включают гормональные компоненты действия.

Введение ТРГ изолированным агрессивным мышам в дозе 5 мг/кг слабо активирует агрессию, понижает угрозы (5 мин), вызывает углубление дефицита внутривидовой об-щительности, не изменяет существенно амбивалентные фор-мы поведения, повышает груминг и моторную активность.

В дозе 25 мг/кг (внб.) ТРГ резко повышает агрессию (см. табл. 32), причем этот эффект выражен в большей сте-пени у мышей с исходно умеренной агрессивностью. ТРГ по-давляет общительность изолянтов, мало изменяет амбива-лентное поведение, активирует груминг и другие формы индивидуального поведения (локомоцию, подъемы на задние лапы).

ТРГ (25 мг/кг внб.) противодействует антиагрессивному действию галоперидола (1 мг/кг внб.). Внутривидовую

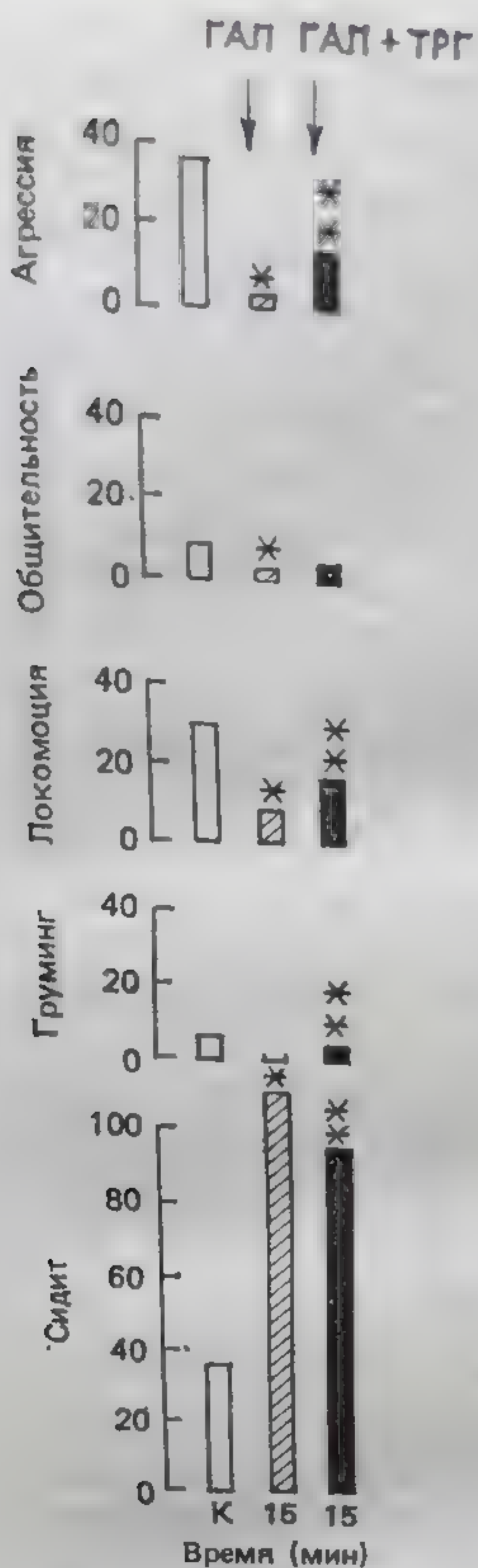


Рис. 65. Действие галоперидола и ТРГ на среднюю частоту актов внутривидового и индивидуального поведения.

К — контроль; ГАЛ — галоперидол (1 мг/кг; $n = 12$); ГАЛ + ТРГ — галоперидол (1 мг/кг) совместно с ТРГ (25 мг/кг; $n = 12$); * — $p < 0,05$ (достоверность различий между ГАЛ и различий между К и ГАЛ); * — $p < 0,05$ (достоверность различий между ГАЛ и ГАЛ + ТРГ).

эффектов пробуждения, осуществляющихся через ретикулярную формацию. ТРГ оказывает прямое возбуждающее влияние на большинство нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга. Некоторые авторы полагают [Nomoto T., Topoue T., 1980], что ТРГ может являться принципиально

общительность, подавленную галоперидолом, ТРГ не восстанавливает, угнетающему влиянию галоперидола на индивидуальный груминг не противодействует. ТРГ слабо активирует подавленную галоперидолом индивидуальную моторную активность (рис. 65).

Дофаминовый агонист апоморфин (0,5 мг/кг в/б.) после ТРГ (25 мг/кг в/б.) приводил к понижению агрессии, но по абсолютной частоте появления агрессия оставалась достоверно выше, чем в контроле; параллельно усиливалась внутривидовая общительность; возрастал груминг; другие формы индивидуальной активности (локомоция, вертикальная активность) понижались.

Многие компоненты поведенческого эффекта ТРГ напоминают меланостатин. ТРГ активен в тех же фармакологических тестах, что и меланостатин, однако менее активен в ДОФА-потенцирующем тесте. ТРГ вызывает общестимулирующее действие, активно противодействует угнетающим эффектам этанола и барбитуратов, купирует гипотермию, вызванную резерпином и оксотренином, потенцирует некоторые эффекты L-ДОФА и серотонина после применения ингибиторов МАО.

ТРГ, видимо, имеет непосредственное функциональное отношение к явлениям пробуждения, и этим могут объясняться его эффекты на внутривидовое поведение: усиление текущей мотивационной активности, усиление общей реактивности. Как и МИФ-1, тиролиберин способен повышать чувствительность дофаминовых рецепторов. Указывается на возможную медиаторную роль ТРГ в реализации эффек-

новой регуляторной молекулой, отличной от классических нейромедиаторов и гормонов. Пептид может предупреждать сон, повышать уровень общей активации без значительного усиления локомоции. Внутривидовое введение ТРГ (20 мг/кг) снижает время сна [Nagawa Y. et al., 1980], вызванное пентобарбиталом (40 мг/кг вб.), на 50 %. Эндogenous ТРГ может являться пробуждающим фактором при внезапной потере сознания в результате травмы.

Уже в дозе 1 мг/кг (вб.) ТРГ вызывает стимуляцию моторной активности [Nomoto T., Hidaka M., 1980; Nomura Y., Oki K., 1980]. ТРГ антагонизирует не только действие пентобарбитала, но также противодействует снижению локомоции (ТРГ — 0,4 мг/животное, вж.), вызванному диазепамом [Shishido H., Kimishima K., 1980].

Способность ТРГ вызывать генерализованную реакцию активации и противодействовать угнетающим эффектам многих психотропных средств может объяснять его активирующее влияние на внутривидовую агрессию изолированных самцов и некоторые виды текущей мотивационной активности.

Лютеинизирующий гормон — освобождающий (рилизинг) гормон (ЛГ-РГ, люлиберин). Естественный ЛГ-РГ находится преимущественно в гипоталамусе, в области, контролирующей половое поведение и репродуктивные системы. У самцов синтетический декапептид обладает способностью стимулировать сперматогенез, а также рядом самостоятельных центральных эффектов. ЛГ-РГ идентифицирован также во внегипоталамических областях нервной системы.

ЛГ-РГ в дозе 2,5 мг/кг (вб.) активировал внутривидовую агрессию у изолированных мышей-самцов, снижал угрозу (15 мин), понижал общительность. В то же время ЛГ-РГ понижал груминг и локомоцию, но не вертикальные формы активности. Увеличение дозы ЛГ-РГ в 10 раз (25 мг/кг вб.) не приводит к пропорциональному усилению агрессии. Однако по абсолютным значениям атаки достигают высоких цифр (к 15-й минуте), угроза слегка понижается, так как агрессия принимает более открытые формы. Внутривидовая общительность прогрессивно уменьшается (см. табл. 32). ЛГ-РГ снижал амбивалентные формы поведения, двойственность исчезала за счет активации агрессии. ЛГ-РГ в этих условиях незначительно понижал частоту локомоции, но активировал индивидуальный груминг.

Эффект ЛГ-РГ (25 мг/кг вб.), отставленный на 24 ч, проявлялся в умеренном повышении агрессии, несущественном повышении общительности, снижении двойственности в поведении, усилении груминга.

Введение апоморфина (0,5 мг/кг вб.) на фоне ЛГ-РГ (2,5 мг/кг вб.) вызывает понижение агрессии и усиление угрозы, появление новых форм активности — защитного

поведения (боковые и другие защитные акты и позы), способствует инверсии агрессии в защиту. Апоморфин (0,5 мг/кг) усиливал внутривидовую общительность на фоне ЛГ-РГ; препарат понижал амбивалентные формы поведения (т. е. любой сдвиг в сторону активации защиты или агрессии снижает этологические элементы амбивалентности). Апоморфин (0,5 мг/кг) подавлял на фоне ЛГ-РГ вертикальные компоненты поведения, усиливал статичные позы (сидение и т. п.).

В литературе имеются данные, что факторами, стимулирующими секрецию ЛГ-РГ, могут являться дофамин и ацетилхолин, а серотонин скорее рассматривается как ингибитор секреции ЛГ-РГ. Считается, что синтетический ЛГ-РГ преимущественно стимулирует сперматогенез у самцов, причем стимулирует выделение не только ЛГ, но и ФСГ. Разовая инъекция синтетического декапептида ЛГ-РГ инфантильным крысам-самцам вызвала сильную секрецию ЛГ и слабую ФСГ. Если эндокринные эффекты ЛГ-РГ широко изучались, то нейротропные, поведенческие — мало исследованы.

ЛГ-РГ имеет отношение к активации ряда видотипичных поведенческих реакций, в частности лордоза у крыс. Характерно, что ЛГ-РГ вызывает видотипичное половое поведение женского типа (лордоз) не только у кастрированных самок, но и у гипофизэктомированных самцов, обработанных эстрадиол-бензоатом [Pfaff D., 1973]. ЛГ-РГ вызывал лордозные реакции и у адреналэктомированных животных (что исключало возможные эффекты прогестерона надпочечников). Поведенческий эффект ЛГ-РГ является самостоятельным и не зависит от функций гипофиза или надпочечников, он обусловлен непосредственными эффектами пептида на ЦНС [Moss R., McCahn S., 1973; Moss R., 1977].

Следует отметить, что, с этологической точки зрения, поведение, вызванное ЛГ-РГ у самок, представляет лишь консуматорные поведенческие элементы: оно фрагментарно и не представляет весь видотипичный континуум полового поведения. Хотя лордозные позы типичны, поведение крыс необычно, так как отсутствуют подготовительные фазы поведения. ЛГ-РГ способен активизировать консуматорные элементы агрессивного поведения самцов (атаки с укусами), как показывают результаты наших опытов (см. табл. 32), причем не возникает активации подготовительных (аппетентных) элементов агонистичного поведения, усугубляется дефицит внутривидовой общительности.

Необходимо отметить, что выраженность эффектов ЛГ-РГ на внутривидовую агрессию зависит от исходного уровня агрессивности животных. Необычный тормозной эффект апоморфина на фоне ЛГ-РГ может быть обусловлен усилением чувствительности пресинаптических дофаминерги-

ческих рецепторов, вызванным ЛГ-РГ. Сходные эффекты дает ТРГ. Однако ЛГ-РГ в меньшей степени, чем ТРГ, потенцирует эффекты ДОФА и серотонина.

Инверсия агрессивного поведения в защитное на фоне ЛГ-РГ феноменологически подобна эффекту высоких доз L-ДОФА у мышей. Это косвенно свидетельствует об определенной роли дофаминопозитивных компонентов в механизмах центральных эффектов ЛГ-РГ.

Соматостатин (ССТ). Соматостатин — гипоталамический тетрадекапептид, гормон, ингибирующий высвобождение гипофизом гормона роста. Предполагается, что пептид оказывает собственное, независимое от других эффектов, действие на ЦНС и поведение. Это отчасти подтверждается тем, что он найден в различных частях нервной системы [Kastin A. et al., 1979].

Введение соматостатина агрессивным изолированным мышам в дозе 5 мг/кг (внб.) вызывало снижение агрессивного поведения (к 30-й минуте) с одновременным нарастанием проявлений угрозы и снижением внутривидовой общительности. Непосредственно после введения (5 мин) соматостатин (см. табл. 31, рис. 66) вызывал активацию амбивалентного поведения, которое понижалось к 30-й минуте. Соматостатин понижал активные индивидуальные формы поведения (локомоцию, поднятия на задние лапы), не влияя существенно на груминг.

Агонист бензодиазепиновых рецепторов диазепам (2,5 мг/кг внб.) через 30 мин потенцировал антиагрессивное действие соматостатина и его подавляющее влияние на внутривидовую общительность (см. рис. 66).

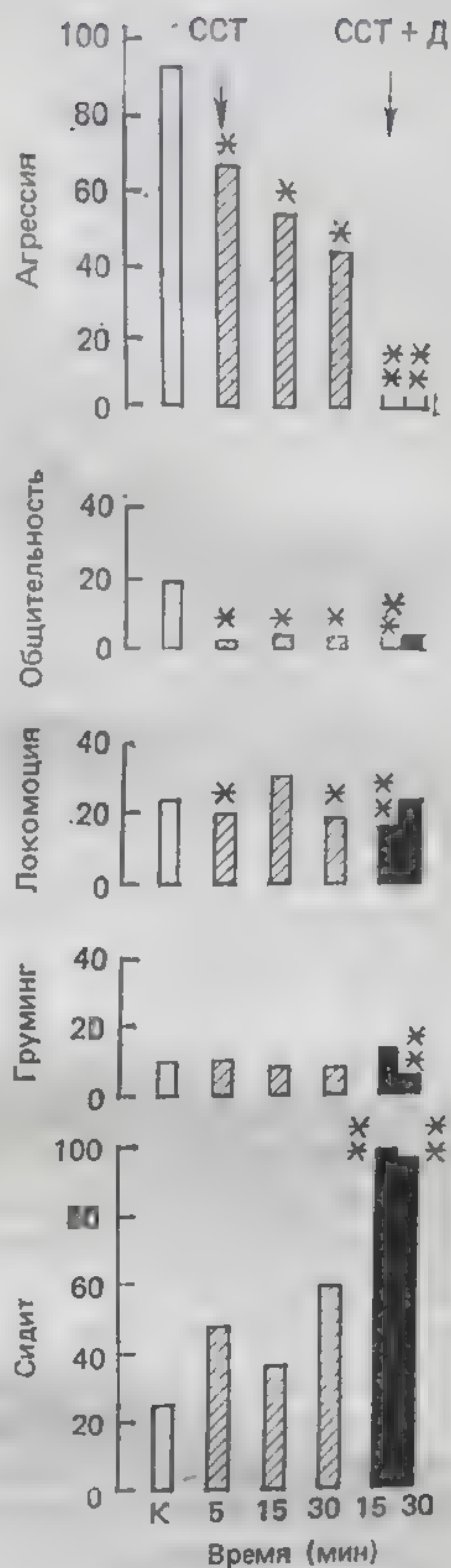


Рис. 66. Действие соматостатина и диазепама на среднюю частоту актов внутривидового и индивидуального поведения.

К — контроль; ССТ — соматостатин (5 мг/кг; $n = 12$); ССТ + Д — соматостатин совместно с диазепамом (2,5 мг/кг; $n = 12$); * — $p < 0,05$ (достоверность различий между К и ССТ); ** — $p < 0,05$ (достоверность различий между ССТ и ССТ + Д).

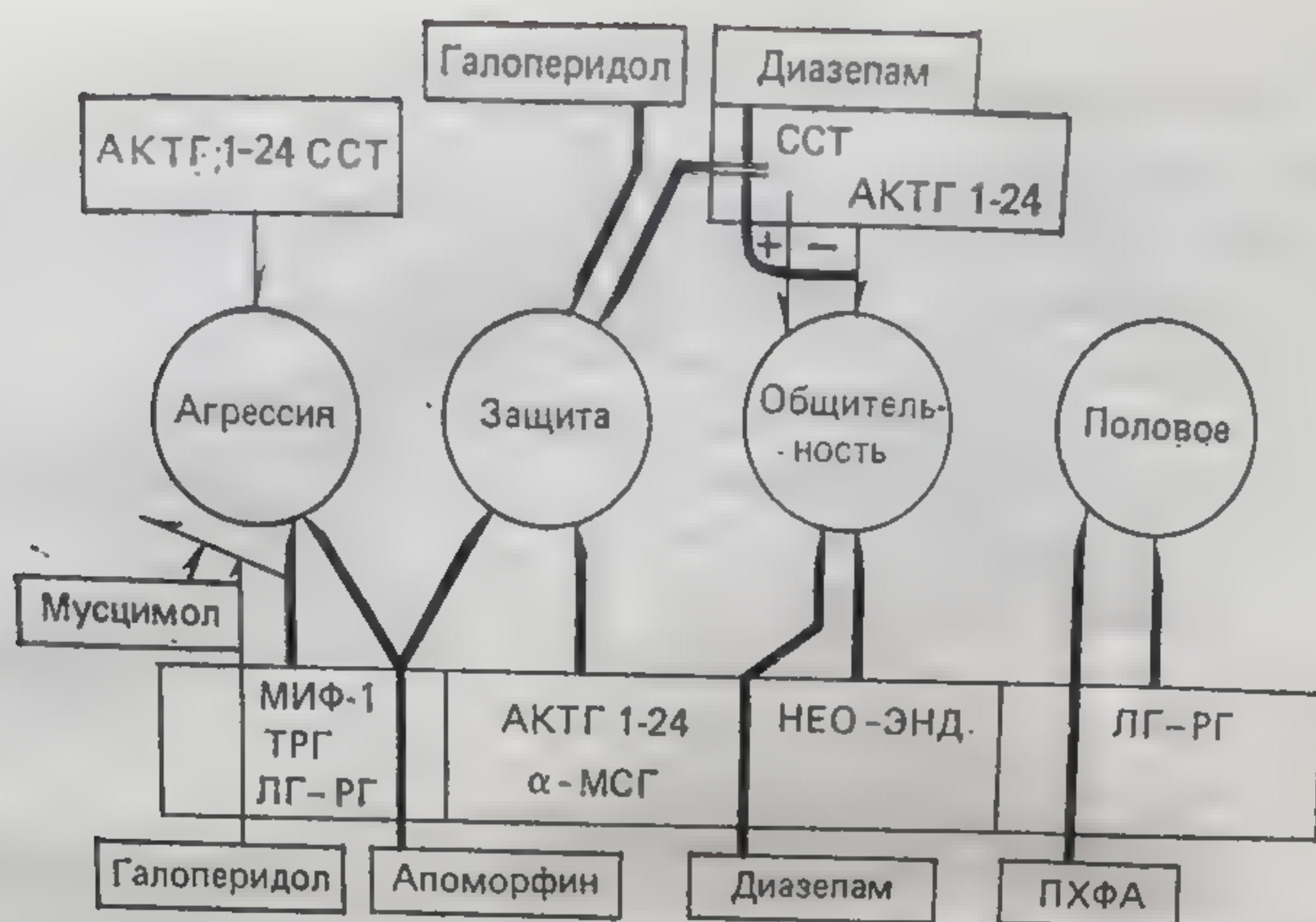


Рис. 67. Взаимодействие пептидов и психотропных средств в контроле внутривидового поведения.

Толстые стрелки — активирующие влияния; тонкие — угнетающие.

Пептид тормозит секрецию различных гипофизарных пептидов: АКТГ, ТРГ, ЛГ-РГ, пролактина и гормонов желудочно-кишечного тракта (он, видимо, способен блокировать какие-то общие секреторные пути в разных типах клеток). Возможно, что седативное действие соматостатина опосредовано его антагонизмом к поведенческим эффектам «пробуждающих пептидов» — ТРГ, АКТГ.

Результаты отдельного и совместного (с психодепрессантами и психостимуляторами) введения пептидов показывают, что ГПП и опиатоподобные пептиды способны имитировать, содействовать или антагонизировать целому ряду эффектов психотропных и нейротропных средств. В обобщенном виде эти взаимодействия представлены на рис. 67.

На основании проведенного экспериментального исследования следует отметить, что каждый из изученных ГПП и опиатоподобных пептидов (а по некоторым эффектам — группы пептидов) имеет вполне определенный этологический спектр действия, характерные особенности, которые могут потенцироваться или уменьшаться уже известными психотропными средствами (нейролептиками, транквилизаторами, психостимуляторами). Эти данные могут характеризовать пептиды как вещества, содействующие известным психотропным эффектам или способствующие снижению этих эффектов. Результаты показывают реальные возможности направленного усиления или подавления пептидами отдельных форм видотипичного поведения (агрессии, защиты, общительности). Малые пептиды (олигопептиды), видимо, являются ближайшими кандидатами для промышленного производства в качестве самостоятельных нейротропных средств, как стойкие, легко воспроизводимые и активные соединения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение спектров активности, механизмов действия психотропных средств, разработка проблемы экспериментальной идентификации их корригирующего действия имеют принципиальное значение для успешного развития современной психофармакологии, токсикологии, психиатрии [Снежневский А. В., 1961, 1974; Александровский Ю. А., 1976; Вальдман А. В., 1978, 1980, 1982; Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981]. Выше изложены материалы изучения и разработки этих вопросов на основе фармакоэтологического направления, которое представляет комплексную область исследования на стыке экспериментальной психофармакологии, нейроэтологии и физиологии.

Объектом фармакоэтологического и нейроэтологического изучения, как следует из представленного материала, являются сложные структуры свободного внутривидового поведения и одновременно мозговые нейрохимические механизмы, обеспечивающие интеграцию и реализацию этих поведенческих форм и структур. Предпринятый подход позволяет оценить новые качества в действии психотропных средств: способность к регуляции (коррекции) ненормальных форм внутривидового поведения, с одной стороны, и, с другой, — способность регулировать нормальные групповые отношения.

Первичная оценка таких способностей у химических соединений, выявление на доклиническом уровне лечебных, нормализующих внутривидовое поведение эффектов психотропных средств нам представляется необходимыми элементами всестороннего и полноценного отбора (скрининга) и доклинического испытания новых препаратов.

В проведенном нами исследовании на основе этологического подхода к оценке внутривидового поведения и применения современных методов анализа поведения предлагается методологически адекватная система изучения корригирующих эффектов психотропных средств различных групп. Суть ее состоит в оценке на моделях искаженного внутривидового поведения способности веществ к восстановлению, нормализации поведения. Эта нормализация, в свою очередь,

оценивается в эксперименте по восстановлению сложной структуры внутривидового взаимодействия животных (программы их поведения), которая существенно нарушается у лабораторных грызунов в результате воздействия комплексного фактора длительной изоляции.

На наш взгляд, многие сложные формы внутривидового поведения животных, встречающиеся в естественной среде и в лабораторных условиях, могут использоваться в качестве моделей в психофармакологических экспериментах.

При взаимодействии с окружающей средой у животных выработались жестко детерминированные системы поведенческих стимул-реакций. В эволюционном развитии эти системы обогащались новыми интеграциями, связанными с большим числом внешних и внутренних воздействий. Тем самым поведение становилось уже независимым от единичных стимулов и более индивидуальным. Однако и у высоко развитых организмов даже в наиболее сложных поведенческих проявлениях имеется влияние («налет») более древних интеграций, связанных с определенными ситуациями. Эти поведенческие стереотипы связаны с высшими церебральными процессами. Они выявляются в психиатрической клинике (при психопатологии) как проявления инстинктивных (стереотипных) поведенческих актов и как простейшие эмоциональные реакции.

При патологии мозга выпадают сначала самые высшие интегративные функции, затем более простые. В эксперименте на животном можно более детально исследовать иерархию и последовательность выпадения интегративных функций. Акцентированные формы агрессии и тревоги у изолированных животных при сужении спектра других видов поведения являются, как показывает наш опыт, удобными моделями именно для выявления изменений в структуре поведения.

Большинство исследованных нами психодепрессантов снижает гиперреактивность и агрессивность у изолированных мышей — такая направленность действия этих препаратов хорошо известна из предыдущих исследований. Однако этологическая оценка ряда показателей внутривидового и индивидуального поведения, оценка характера построения внутривидового поведения, его программы выявляет иные качества психотропного действия. Главное из этих качеств — это достижение (даже временное) нормализации внутривидового поведения (для препаратов бензодиазепинового ряда, аналогов ГАМК). Объективными критериями нормализации следует признать, как это вытекает из фактического материала, появление у ранее агрессивных или тревожных изолянтов поведенческих элементов внутривидовой общительности, восстановление частот и последовательностей поведен-

ческих актов (программы поведения), присущих нормальным сгруппированным животным.

Принципиально важным является доказательство того, что психодепрессанты могут не только восстанавливать нормальную программу поведения изолированных животных, но и способствовать выработке новых адаптивных поведенческих навыков в условиях существования изолянтов в группе сородичей. Это следует из опытов с хроническим введением диазепам или депо-нейролептиков (пипотназин-пальмитата, фторфеназин-деканата) агрессивным изолянтам. Облегчение возникновения адаптивных поведенческих реакций у изолянтов возникает в условиях комплексных экспериментальных воздействий, направленных сразу на несколько возможных звеньев патологического процесса, включающих дестабилизацию фиксированных форм поведения, снижение аффективной насыщенности поведенческих реакций, переобучение форм поведения в условиях длительного пребывания в группе сородичей (применялись электрошок, депо-нейролептик, эффект группы). Теоретическая значимость этих результатов в том, что они показывают новое направление комплексных исследований, открывающих перспективы изучения нормализующих эффектов в условиях, когда психотропное средство уже выводится из организма.

В исследовании также получены факты, имеющие важное прикладное значение; показано, что различия в фармакоэтологических спектрах основных прототипов психодепрессантов — транквилизаторов (бензодиазепинового ряда), транквило-седативных средств (аналоги ГАМК), нейролептиков (фенотиазины, бутирофеноны), анальгетиков (морфин) настолько существенны, что они могут быть использованы в качестве референтных при изучении фармакологических свойств новых химических соединений (т. е. в рамках фармакологического скрининга второго порядка).

По современным представлениям [Аничков С. В., 1974, 1982; Закусов В. В., 1973; Вальдман А. В., 1978, 1982; Машковский М. Д., 1970] психотропное действие веществ реализуется преимущественно через медиаторные и модуляторные нейрохимические и пептидергические системы. Одновременный анализ событий в функциональной активности основных нейромедиаторных и пептидергических систем, а также отдельных элементах внутривидового поведения показывает возможные пути регуляции и контроля мотивационных систем общительности, агрессии, защиты и др. На основе обобщения фактического материала предложена концептуальная схема (рис. 68), показывающая реальные пути и механизмы такой регуляции. Например, активация внутривидовой общительности возможна при использовании БДЗ-агонистов. Подавление внутривидового агрессивного поведе-

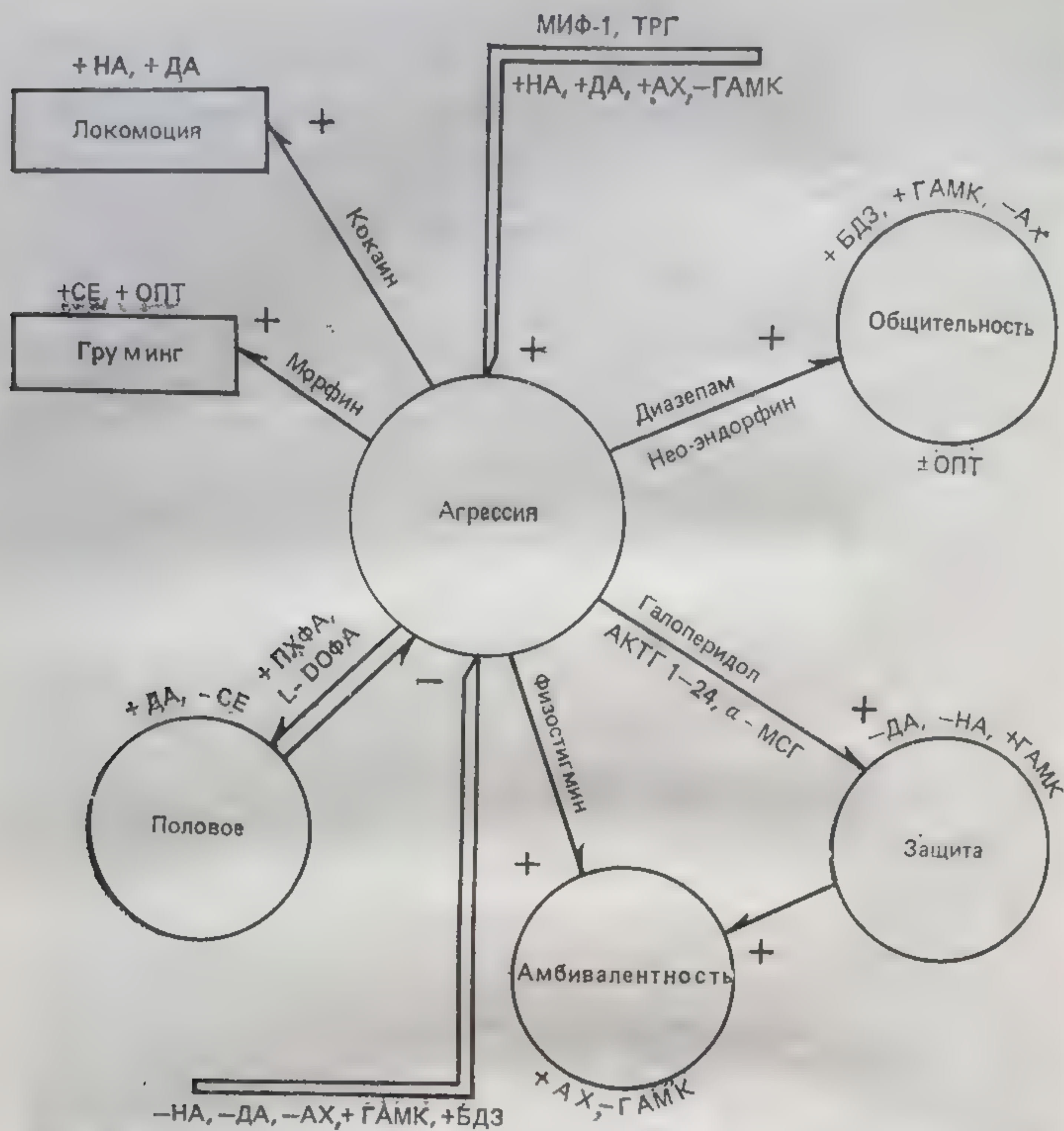


Рис. 68. Принципиальные пути регуляции внутривидового поведения пептидами и нейрофармакологическими средствами.

ния может осуществляться путем трансформации его в защиту (пример с L-ДОФА), замещения индивидуальной двигательной активностью (пример с кокаином и др.), «сцепления» агрессии с половым поведением (пара-хлорфенилаланин), замещения агрессии общительностью (бензодиазепины, гамма-ацетилден-ГАМК), конкурентной активацией амбивалентных форм поведения (физостигмин). Следует отметить пути активации поведенческих реакций, несущих стресс-протективные функции, а именно: активацию «смещенных» форм активности (груминг), инверсию активных форм защиты в пассивные, шунтирование внутривидовой активности в индивидуальную.

Длительная изоляция животных от сородичей вызывает существенные изменения в нейрохимии мозга изолянтов. Эти изменения в общем виде могут быть идентифицированы

с помощью нейрофармакологического анализа, на основе которого могут быть предложены пути регуляции специфических проявлений поведения изолянтов. Полученный материал показывает, что воздействия должны быть множественными и включать по крайней мере один из необходимых и достаточных элементов: снижение гиперчувствительности НА- и ДА-рецепторных систем, усиление серотонинопозитивных влияний, понижение активности холинергических систем, компенсацию дефицита опиатных систем и ГАМК, повышение активности ГАМК-БДЗ комплекса. Одним из наиболее эффективных путей нормализации поведения является снижение дефицита ГАМК.

Сопоставление и анализ фармакоэтологических спектров действия пептидов и нейрофармакологических средств на основе общей концептуальной схемы мотивационных форм внутривидового поведения показали, что активация внутривидовой общительности возможна не только при использовании агонистов БДЗ-рецепторов, но также при повышении уровня опиатов (мет-энкефалин, нео-эндорфин). Оптимальный эффект компенсации патологии поведения изолянтов может быть достигнут при совместном использовании нео-эндорфина и диазепама. Усиление этологических проявлений защиты возможно не только в условиях блока ДА-рецепторов, но также в условиях нагрузки АКТГ 1-24 и α -МСГ.

Разностороннее изучение в последние годы синтетических гипоталамо-гипофизарных (ГГП) и опиатоподобных пептидов показало, что эти субстанции обладают широким спектром фармакологических эффектов. Однако совершенно отсутствовали данные о способности пептидов регулировать внутривидовое поведение, потенцировать или противодействовать эффектам распространенных психотропных средств на внутривидовое поведение. Исследование этого вопроса показало, что синтетические пептиды могут содействовать многим известным психотропным эффектам — антиагрессивному, седативному и др. Активация пептидами смещенных форм активности является одним из путей реализации их стресс-протективного действия в условиях внутривидовых конфликтов, в частности это касается опиатоподобных пептидов. Высокая активность опиатоподобных пептидов в регуляции внутривидовой агрессии и общительности свидетельствует, что эти субстанции обладают независимым психотропным эффектом, который имеет значение не только для интеграции состояния анальгезии, но и контроля аффективных реакций, входящих в структуру внутривидового поведения. Полученный фактический материал показывает реальные возможности направленного усиления или подавления пептидами отдельных форм внутривидового поведения — общительности, агрессии, защиты.

Проведенное изучение «собственных» психотропных эффектов нейролептиков, транквилизаторов, психостимуляторов в условиях группового взаимодействия животных (на моделях нормального видотипичного взаимодействия) также выявляют такие оригинальные аспекты действия психотропных средств, как способность веществ изменять иерархическую структуру в группах с различным типом отношений доминирования — подчинения, способность регулировать нормальную контактность, общительность и обмен животных видотипичной информацией. Такая направленность исследования имеет не только медицинское, но и важное народно-хозяйственное, общепсихологическое значение в свете проблемы контроля численности и развития экономически важных видов животных.

В целом, развиваемый фармакоэтологический подход позволяет моделировать и изучать те явления, которые не поддавались объективному изучению принятыми ранее методами, позволяет в полном объеме характеризовать спектры действия психостимуляторов и психодепрессангов на сложные формы внутривидового поведения. Изучение собственных психотропных эффектов нейролептиков, транквилизаторов, психостимуляторов в условиях группового взаимодействия животных (на моделях нормального видотипичного взаимодействия неконфликтного и конфликтного типа) также выявляет такие аспекты действия психотропных средств, специфика которых другими методами в принципе выявляться не может.

Обобщение приведенного в главах материала имело своей целью разработку основ нового перспективного направления фармакоэтологии в экспериментальной психофармакологии. Используемый нейроэтологический и психобиологический подходы к анализу поведения и фармакологического действия психотропных средств [Крушинский Л. В., 1960, 1977; Давыдовский И. В., Снежневский А. В., 1965; Короленко Ц. П., Колпаков В. Г., 1976; Симонов П. В., 1976, 1981; Колпаков В. Г., 1978] нуждаются в дальнейшем совершенствовании и развитии.

Авруцкий Г. Я.,
ских заболеваний
Авруцкий Г. Я.,
цина, 1981.
Александровский
сация. — М.: Н
Александровский
заторов. — В к
миотерапевтич
Алликетс Л. Х.
ции поведения
Алликетс Л. Х.
на холинергич
ждения. — Ж
(Алликетс Л.
behavior. — М
Алликетс Л.
в агрессивном
просам психо
Алликетс Л.
витие гипер
тельного вв
изум по ней
Андреев Б. Б.
ГАМК-ергии
диазепама.
ин-та им. Е
Анохин П. К.
дицина, 19
Анохин П.
1970, № 1,
Анохин П.
деятельно
Анохина И.
М.: Меди
Аничков С.
цина, 197

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974.
- Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных. — М.: Медицина, 1981.
- Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации, их компенсации. — М.: Наука, 1976.
- Александровский Ю. А., Нисс А. И. Клиническая фармакология транквилизаторов. — В кн.: Вопросы психофармакологии. Серия фармакология. Химиотерапевтические средства, т. II. М., 1979, с. 3—46.
- Алликметс Л. Х. Проблемы изучения нейрохимических механизмов регуляции поведения. — Журн. высш. нервн. деят., 1970, № 2, с. 386.
- Алликметс Л. Х. Влияние дофамин-, адрен- и серотонинергических веществ на холинергические эмоциональные реакции гипоталамического происхождения. — Журн. высш. нервн. деят., 1972, № 3, с. 597.
- (Алликметс Л. Х.) *Allikmets L. H. Cholinergic mechanisms in aggressive behavior.* — *Med. Biol.*, 1974, v. 52, p. 19—30.
- Алликметс Л. Х. Участие моноаминергических нейромедиаторных систем в агрессивном поведении. — В кн.: Материалы совещ. по актуальным вопросам психофармакологии. Тарту: ТГУ, 1976, с. 6—10.
- Алликметс Л. Х., Жарковский А. М. Влияние психотропных средств на развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов во время длительного введения нейролептиков. — В кн.: Советско-итальянский симпозиум по нейропсихофармакологии. М.; 1981, с. 1.
- Андреев Б. В., Галустьян Г. Э., Марусов И. В. К вопросу о значении ГАМК-ергических процессов для реализации анксиолитического эффекта диазепамов. — В кн.: Труды Лен. научно-исслед. психоневрологического ин-та им. В. М. Бехтерева. Л., 1979, с. 20—27.
- Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968.
- Анохин П. К. Теория функциональной системы. — Успехи физиол. наук, 1970, № 1, с. 19.
- Анохин П. К. Избранные труды. Системные механизмы высшей нервной деятельности. — М.: Наука, 1979.
- Анохина И. П. Нейрохимические механизмы психических заболеваний. — М.: Медицина, 1975.
- Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств. — Л.: Медицина, 1974.
- Аничков С. В. Нейрофармакология. — Л.: Медицина, 1982.
- Арушанян Э. Б. Фениламиновая стереотипия поведения как модель психопатологии у животных. — Природа, 1980, № 1, с. 78—83.
- Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Лекарственная психостимуляция. — Фармакол. и токсикол., 1978, № 6, с. 645—660.

- Ашмарин И. П. Олигопептиды — модуляторы памяти и боли (структура, свойства, вероятное эволюционное происхождение). — Журн. эволюц. биохим. и физиол., 1977, № 5, с. 570—578.
- Бехтерева Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. — Л.: Медицина, 1974.
- Бехтерева Н. П. Память в механизмах нормальных и патологических реакций. — Л.: Медицина, 1976.
- Буданцев А. Ю. Моноаминергические системы мозга. — М.: Наука, 1976.
- Вальдман А. В. Принципиальные проблемы изучения эмоционального поведения в экспериментах на животных. — В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., 1971, с. 9.
- Вальдман А. В. Роль гипоталамуса в эмоционально поведенческих актах. — В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., 1972, с. 108—123.
- Вальдман А. В. Насущные проблемы экспериментальной психофармакологии. — В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, с. 7—11.
- Вальдман А. В. Актуальные проблемы психофармакологии эмоционального стресса. — В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, с. 7—13.
- Вальдман А. В. Нейрофармакологические аспекты проблемы эмоционального стресса. — В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, с. 7—13.
- Вальдман А. В. Экспериментальные подходы к обоснованию принципов психофармакотерапии при моделировании патологии эмоциональной сферы у животных. — В кн.: Теоретические основы патологических состояний. Л., 1980, с. 195—206.
- Вальдман А. В. Адаптивные перестройки нейрохимических систем мозга при длительном применении антидепрессантов. — В кн.: Нейрохимические основы психотропного эффекта. М., 1982, с. 8—32.
- Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д. Центральные механизмы боли. — Л.: Наука, 1976.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Изменение зоосоциальных взаимоотношений в группе животных как объективный показатель вызванных электростимуляцией мозга нарушений в эмоционально-психической сфере. — В кн.: Нейрофизиологический подход к анализу внутривидового поведения. М., 1976, с. 74—110.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М. Психофармакология эмоций. — М.: Медицина, 1976.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Клуша В. Е., Свирскис Ш. В. Исследование психофармакологического спектра меланостатина. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1980, № 6, с. 693—696.
- Вальдман А. В., Пошивалов В. П. Некоторые аспекты моделирования патологии поведения у животных. — В кн.: Экспериментальная и клиническая психофармакология. М., 1980, с. 3—18.
- (Вальдман А. В., Пошивалов В. П.) Valdman A. V., Poshivalov V. P. Neuropharmacology of intraspecies aggression and sociability in isolated mice. — Ann. Ist. Super. San., 1982, v. 18, N 1, p. 113—116.
- Вентцель Е. С. Теория вероятностей. — М.: Наука, 1969.
- Вихляев Ю. И., Воронина Т. А. Фармакология феназепама. — Новые лекарств. препараты, 1978, № 3, с. 2—6.
- Войно-Ясенецкий А. В. Отражение эволюционной закономерности в эпилептиформной реакции животных на действие высокого парциального давления кислорода. — М.; Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1958.
- Воронина Т. А., ФонЛиттров К. Сравнительная характеристика клоназепама и диазепама в эксперименте. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 3, с. 296—299.
- Гольденберг М. А. Воспроизведение синдромов акрихинового «психоза» у животных. — Новосибирск: Изд-во Новосибирск. гос. мед. ин-та, 1961.

- Гольцман М. Е., Наумов Н. П., Никольский А. А. и др. Социальное поведение большой песчанки. — В кн.: Поведение млекопитающих. М., 1977, с. 5—69.
- Громова Е. А. Серотонин и его роль в деятельности центральной нервной системы. — Успехи физиол. наук, 1970, № 3, с. 25—50.
- Давыдовский И. В., Снежневский А. В. Социальная реадaptация психических больных. — М., 1965.
- Долин А. О. Патология высшей нервной деятельности. — М.: Высшая школа, 1964.
- Дубинин Н. П. Философские и социологические аспекты генетики человека. — Вопр. философии, 1971, № 1, с. 41.
- Дьюсбери Д. [Dewsbury D.] Поведение животных. Сравнительные аспекты. — М.: Мир, 1981.
- Закусов В. В. Принципы изучения психотропных средств. — В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, с. 5.
- Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. — М.: Медицина, 1973.
- Звартау Э. Э. Центральная регуляция агрессивно-оборонительных реакций и психотропный эффект транквилизаторов. — В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, с. 199—214.
- Иванов-Смоленский А. Г. Очерки нейродинамической психиатрии. — М., Медицина, 1974.
- Ильющенок Р. Ю. Фармакология поведения и памяти. — Новосибирск: Наука, 1972.
- Клуша В. Е. Психотропные свойства некоторых гипофизарных пептидных гормонов (обзор литературы). — Хим.-фарм. журн. 1978, № 3, с. 3—15.
- Козловская М. М. Эмоциональное состояние и эмоциональные реакции как результат активации глубоких структур мозга. — В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., 1971, с. 99—104.
- Козловская М. М. Выявление психотропной активности веществ на модели экспериментально вызванных сдвигов эмоционального состояния. — В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, с. 12—29.
- Козловская М. М. Значение эмоционального напряжения и его модуляции для реализации поведения избегания стресс-ситуации в связи с типологическими свойствами животных. — В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, с. 66—77.
- Колпаков В. Г. Патологические формы поведения. — В кн.: Очерки по генетике поведения. Новосибирск, 1978, с. 186—226.
- Короленко Ц. П., Колпаков В. Г. Соображения об эволюционно-биологическом аспекте проблемы эндогенных психозов. — Журн. невропатол. и психиатр., 1976, вып. 1, с. 134—141.
- Крушинский Л. В. Формирование поведения животных в норме и патологии. — М.: Изд-во МГУ, 1960.
- Крушинский Л. В. Биологические основы рассудочной деятельности, эволюционный и физиолого-генетический аспекты поведения. — М.: Изд-во МГУ, 1977.
- Кузнецов О. Н., Лебедев В. И. Психология и психопатология одиночества. — М.: Медицина, 1972.
- Лапин И. П. Участие серотонина в возбуждающем действии фенамина. — Труды Лен. научно-исслед. психоневрологического ин-та им. В. М. Бехтерева, 1970, т. 53, с. 15—25.
- Лапин И. П. Кинурениновый путь обмена триптофана и его роль в функции нервной системы и в действии психотропных препаратов. — Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1976, № 2, с. 151—157.
- Мантейфель Б. П. Экология поведения животных. — М.: Наука, 1980.
- Машковский М. Д. Адренергические механизмы действия антидепрессантов. — Журн. невропатол. и психиатр., 1970, вып. 5, с. 750.

- Машковский М. Д., Андреева Н. Н. Фармакологические основы антидепрессивной активности нового психотропного препарата пиразидола. — Журн. невропатол. и психиатр., 1975, вып. 3, с. 430—435.
- Меннинг О. [Manning A.] Поведение животных. — М.: Мир, 1982.
- Морозов Г. В. Роль социальных и биологических факторов в генезе психических расстройств. — В кн.: Этико-психологические проблемы медицины. М., 1978, с. 80—93.
- Морозов И. С., Воронина Т. А. Оценка корректорных свойств мидантана при расстройствах оперантной деятельности крыс, вызванных транквилизаторами различных групп. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 5, с. 544—546.
- Мышлякова Н. В., Клуша В. Е., Чипенс Г. И. Биологические свойства низкомолекулярных пептидов (обзор). — Хим.-фарм. журн., 1981, № 1, с. 10—20.
- Наумов Н. П. Экология животных. М.: Высшая школа, 1963.
- Наумов Н. П. Биологические сигнальные поля и их значение в жизни млекопитающих. — В кн.: Успехи современной териологии. М., 1977, с. 93—108.
- Новиков С. Н., Цапугина Р. И., Даев Е. В., Того Е. Ф. Влияние природных соединений биогенного происхождения на поведение и генеративную функцию домовой мыши (*Mus-musculus* L.). — Докл. АН СССР, 1982, т. 267, № 3, с. 746—748.
- Островская Р. У. Нейрофизиологические и нейромедиаторные механизмы действия бензодиазепиновых транквилизаторов. — В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1979, т. II, с. 47—80.
- Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных: Сборник статей. — М.; Л.: Биомедгиз, 1938.
- Павлов И. П. Павловские клинические среды. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1954—1957. Т. 1—3.
- Панов Е. Н. Общение в мире животных. — М.: Знание, 1970.
- Панов Е. Н. Этология — ее истоки, становление и место в исследовании поведения. — М.: Знание, 1975.
- Паткина Н. А., Пошивалов В. П., Александров В. Н., Кравцова Е. Л. Изменения в поведении крыс в результате изоляции и хронического потребления этанола. — В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л. 1978, с. 163—168.
- Попова Н. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г. Серотонин и поведение. — Новосибирск; Наука, 1978.
- Пошивалов В. П. Эффект анальгетиков и нейролептиков на поведение животных, вызванное изоляцией. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам нейрофармакологии. Тарту, 1973, с. 38—39.
- Пошивалов В. П. Фармакологический и психофизиологический анализ агрессивного поведения в условиях зоосоциального взаимодействия. — В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, с. 60—83.
- Пошивалов В. П. Психофизиологический анализ элементарных форм внутривидового взаимодействия. — В кн.: Нейрофизиологический подход к анализу внутривидового поведения. М., 1976, с. 110—133.
- Пошивалов В. П. Этограф — устройство для непрерывной регистрации десяти различных этологических показателей. — Журн. высш. нервн. деят., 1977, вып. 3, с. 665—666.
- Пошивалов В. П. Групповое поведение мышей в коммуникационном аппарате. — Журн. высш. нервн. деят., 1977а, вып. 5, с. 1011—1018.
- Пошивалов В. П. Этологический анализ действия медазепамов и диазепамов на зоосоциальное поведение изолированных мышей. — Фармакол. и токсикол., 1978, № 3, с. 263—266.
- Пошивалов В. П. Коммуникационный аппарат для изучения зоосоциального поведения лабораторных грызунов. — Журн. высш. нервн. деят., 1978а, вып. 4, с. 854—857.

- Пошивалов В. П. Последствия зоосоциальной изоляции в зависимости от индивидуальных особенностей животного. — Журн. высш. нервн. деят., 19786, вып. 2, с. 348—355.
- Пошивалов В. П. Фармакологический анализ иерархических отношений у мышей. — Журн. высш. нервн. деят., 1979, вып. 1, с. 167—173.
- Пошивалов В. П. Анализ влияния фенамина, л-ДОФА и пара-хлорфенил-аланина на зоосоциальное поведение изолированных мышей. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1979a, т. 29, вып. 4, с. 311—314.
- (Пошивалов В. П.) *Poshivalov V. P.* The integrity of the social hierarchy in mice following administration of psychotropic drugs. — Brit. J. Pharmacol., 1980, v. 70, p. 367—373.
- Пошивалов В. П. Влияние электрошока на внутривидовое поведение мышей, содержащихся в изоляции. — Журн. высш. нервн. деят., 1981, вып. 4, с. 756—762.
- Пошивалов В. П. ГАМК-ергические корреляты агрессивности и общительности у изолированных мышей. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1981a, № 5, с. 584—587.
- Пошивалов В. П. Этологическое изучение ГАМК-ергических механизмов толерантности к диазепаму. — Фармакол. и токсикол., 19816, № 5, с. 546—550.
- (Пошивалов В. П.) *Poshivalov V. P.* Some characteristics of the aggressive behavior of mice after prolonged isolation: intraspecific and interspecific aspects. — Aggres. Behavior, 1981, v. 7, N 3, p. 195—204.
- (Пошивалов В. П.) *Poshivalov V. P.* Neuropharmacological and ethological analyses of aggression and sociability in isolated mice. — Aggres. Behavior, 1981a, v. 7, N 4, p. ABST. 7.
- (Пошивалов В. П.) *Poshivalov V. P.* Pharmacological analysis of social behaviour of isolated mice. — Pharmacol. Biochem. a. Behavior, 1981b, v. 14, N 1, Suppl., p. 53—59.
- Пошивалов В. П. Этологический подход к анализу действия антидепрессантов. — Фармакол. и токсикол., 1982, № 2, с. 9—13.
- Пошивалов В. П. Нейрофармакологические аспекты антиагрессивного и ресоциализирующего эффектов. — В кн.: Нейрохимические основы психотропного эффекта. М., 1982a, с. 106—117.
- (Пошивалов В. П.) *Poshivalov V. P.* Ethological analysis of neuropeptides and psychotropic drugs. effects on intraspecies aggression and sociability of isolated mice. — Aggres. Behavior, 1982, v. 8, N 4, p. 355—370.
- Пошивалов В. П., Ходько С. Т. Вероятностный и этологический анализ зоосоциального поведения сгруппированных и изолированных мышей. — Журн. высш. нервн. деят., 1979, вып. 4, с. 768—775.
- Пошивалов В. П., Ходько С. Т., Бесов Е. В. Комплекс «Этограф-ЭВМ» для регистрации и статистического анализа свободного группового поведения животных. — Журн. высш. нервн. деят., 1979, вып. 2, с. 420—423.
- Пошивалов В. П., Ходько С. Т. Математическое описание и анализ свободного поведения животных. — Журн. высш. нервн. деят., 1982, вып. 6, с. 1090—1095.
- Пошивалов В. П., Крижак М. Изучение нейротропных свойств нейропептидов и психотропных средств различными группами этологическим методом. — В кн.: Физиологически активные вещества — медицине. Ереван, 1982, с. 232—233.
- Пошивалов В. П., Игнатов Ю. Д., Титов М. И. Этологический анализ действия энкефалинов на внутривидовое поведение. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1982, № 2, с. 40—42.
- Роговин М. Сравнительная психология-этология-психиатрия. Сообщ. I. — Журн. невропатол. и психиатр., 1965, вып. 5, с. 775—785.
- Сержантов В. Ф. Введение в методологию современной биологии. — Л.: Наука, 1972.
- Симонов П. В. Теория отражения и психофизиология эмоций. — М.: Наука, 1970.

- Симонов П. В. Опыт нейроэтологических исследований -- В кн.: Нейро-физиологический подход к анализу внутривидового поведения. М., 1976, с. 3—5.
- Симонов П. В. Эмоциональный мозг. — М.: Наука, 1981.
- Слоним А. Д. Инстинкт. — М.; Л.: Наука, 1967.
- Слоним А. Д. Среда и поведение. — Л.: Наука, 1976.
- Смирнов В. М. Стереотаксическая неврология. — Л.: Медицина, 1976.
- Снежневский А. В. Психотропные средства. — Клин. мед., 1961, № 10, с. 126.
- Снежневский А. В. О психотропных средствах в психиатрии. — Вестн. АМН СССР, 1961а, № 10, с. 82—86.
- Снежневский А. В. Психология психозов. — В кн.: Актуальные проблемы невропатологии и психиатрии. М., 1974, с. 156.
- Соколов В. Е. Хемокоммуникация млекопитающих. — Вестн. АН СССР, 1975, № 2, с. 44—54.
- Старцев В. Г. Моделирование неврогенных заболеваний человека в экспериментах на обезьянах. — М.: Медицина, 1971.
- Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психотомиметические средства. — М.: Медицина, 1964.
- Судаков К. В. Биологические мотивации. — М.: Медицина, 1971.
- Судаков К. В. Мотивация как ведущий фактор системной организации целенаправленной деятельности. — Журн. высш. нервн. деят., 1976, вып. 4, с. 694—704.
- Тинберген Н. [Tinbergen N.] Поведение животных. — М.: Мир, 1978.
- Тонких А. В. Гипоталамо-гипофизарная область и регуляция физиологических функций организма. — Л.: Наука, 1968.
- Трут Л. Н. Очерки по генетике поведения. — Новосибирск: Наука, 1978.
- Ужавини Э. Р. Групповые отношения животных. — Л.: Наука, 1980.
- Урманчеева Т. Г., Бауман Х., Хасабова В. А., Вольтер Ф. Эмоциональный стресс и невроз у низших обезьян. Журн. высш. нервн. деят., 1977, с. 27, вып. 2, с. 335—337.
- Фабри К. Э. Основы зоопсихологии. — М.: Изд-во МГУ, 1976.
- Хайнд Р. [Hinde R.] Поведение животных. — М.: Мир, 1975.
- Хананашвили М. М. Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. — М.: Медицина, 1978.
- Хананашвили М. М. Информационные неврозы. — Л.: Медицина, 1978а.
- Холличер В. [Hollitscher W.] Человек и агрессия. — М.: Прогресс, 1975.
- Чипенс Г. И., Полевая Л. К., Веретенникова Н. И., Крикис А. Ю. Структура и функции низкомолекулярных пептидов. — Рига: Зинатне, 1980.
- Шапошников А. М., Пошивалов В. П. Экспериментальные подходы к изучению молекулярных механизмов агрессивного и аутоагрессивного поведения. — В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л., 1974, с. 84—92.
- Шолов И. А. Эколого-физиологические основы популяционных отношений у животных. — М.: Изд-во МГУ, 1977.
- Шингаров Г. Х. Эмоции и чувства как форма отражения действительности. — М.: Наука, 1971.
- Шовен Р. [Chauvin R.] Поведение животных. — М.: Мир, 1972.

- Abnormal Behavior in Animals/Ed. M. W. Fox. — Philadelphia: Saunders Company, 1968.
- Adams D. B. Brain mechanisms for offense, defense and submission. — Behav. a. Brain Sci., 1979, v. 2, p. 201—241.
- Adams D. B. Motivational systems of agonistic behavior in muroid rodents—a comparative review and neural model. — Aggres. Behav., 1980, v. 6, p. 295—346.

- Adams D. B. Hormone-brain interaction and their influence on agonistic behavior. — In: *Hormones and Aggressive Behavior*, Ed. B. B. Sware, N. Y.: Plenum Press, 1981, p. 51.
- Adams D. B. Motivational systems of social behavior in male rats and monkeys: are they homologous? — *Aggr. Behav.*, 1981a, v. 7, p. 5—18.
- Apfelbach R., Delgado J. M. R. Social hierarchy in monkeys (*Macaca mulata*) modified by chlórdiazepoxide hydrochloride. — *Neuropharmacology*, 1974, v. 13, p. 11—20.
- Banerjee U. Somatic, physiologic and behavioral effects of prolonged isolation in male mice and behavioral response to treatment. — *Physiol. a. Behav.*, 1972, v. 9, p. 63—67.
- Barnett S. A. The rat: a study in behavior. — Chicago: Chicago University Press, 1963.
- Barker J. L. Physiological roles of peptides in the nervous system. — In: *Peptides in neurobiology*/Ed. H. Gainer. N. Y.: Plenum Press, 1977, p. 295—343.
- Bellarosa A., Bedford J. A., Wilson M. C. Sociopharmacology of d-amphetamine in *Macaca arctoides*. — *Pharmacol. Biochem. a. Behav.*, 1980, v. 13, p. 221—228.
- Belluzzi J. D., Stein L. Enkephalin may mediate euphoria and drive reduction reward. — *Nature*, 1977, v. 266, p. 556—558.
- Berg D. S., Baenninger R. Hissing by laboratory rats during fighting encounters. — *Behav. Biol.*, 1973, v. 8, p. 733—741.
- Blindermann J. M., DeFeudis F. V., Maitre M. et al. A difference in glutamate-decarboxylase activity between isolated and grouped mice. — *J. Neurochem.*, 1979, v. 32, p. 1357—1359.
- Blösch M. Über die Wirkung einiger Phenothiazine auf das Verhalten von freilebenden Silbermöwen/*Larus a. argentatus* Pontopp/. — *Psychopharmacologia*, 1972, v. 25, N 4, p. 380—387.
- Blösch M. Die Beeinflussung angeborener Verhaltensweisen durch neurotrope Substanzen. — Erlangen; Naturwissenschaften u. Medizin, 1981, Bd. 11.
- Bonnet K. A., Miller J. M., Simon E. J. The effect of chronic opiate treatment and social isolation on opiate receptor in the rodent brain. — In: *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*/Ed. H. W. Kosterlitz. Amsterdam: North-Holland Press, 1976, p. 335—343.
- Bowery N. G., Hill D. R., Hudson A. L. et al. Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA-receptor. — *Nature*, 1980, v. 283, N 5742, p. 92—94.
- Brain P. What does individual housing mean to a mouse? — *Life Sci.*, 1975, v. 16, p. 187—200.
- Brain P. Effects of the hormones of the pituitary-gonadal axis on behaviour. — In: *Chemical Influences on Behaviour*/Ed. K. Brown a. S. Cooper. London: Academic Press, p. 255—328.
- Brain P., Evans A. Acute influences of some ACTH-related peptides on fighting and adrenocortical activity in male laboratory mice. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1977, v. 7, N 5, p. 425—433.
- Brantl B., Teshemacher H. A material with opioid activity in bovine milk products. — *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1979, v. 306, p. 301—304.
- Brase D., Loh H. The increase of brain tryptophan caused by amphetamine-like drugs: correlation with an increase in body temperature. — *Life Sci.*, 1976, v. 18, p. 115—122.
- Broadhurst P. Abnormal Animal Behaviour. — In: *Handbook of Abnormal Psychology*/Ed. H. J. Eysenck. — London: Pitman, 1973, Ch. 20, p. 721.
- Bronson F. H., Eleftheriou B. E. Behavioural, pituitary and adrenal correlates of controlled fighting (defeat) in mice. — *Physiol. Zool.*, 1965, v. 38, p. 406—411.
- Bronson F. H. Establishment of social rank among grouped male mice: relative effects on circulating FSH, LH and corticosterone. — *Physiol. a. Behav.*, 1973, v. 10, N 5, p. 947—951.

- Brown M., Vale W. Central nervous system effects of hypothalamic peptides — *Endocrinology*, 1975, v. 95, p. 1333—1336.
- Calhoun J. B. The ecology and sociology of the Norway Rat. US Department of Health, Education and Welfare. Monograph N 1008, 1962.
- Cehovič G. Action du traitement prolongé avec les hormones melanophoriques (MSH) sur les gonades des souris males. — *Compt. Rend.*, 1965, t. 261, p. 1405—1408.
- Chance M. R. A. Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice. — *J. Pharmacol exp. Ther.*, 1946, v. 87, p. 214—219.
- Chance M. R. A., Silverman A. P. The structure of social behaviour and drug action. — In: *Animal behaviour and drug action*. CIBA Found. Symp., London, 1964, p. 65—79.
- Cheal M. L. Scopolamine disrupts maintenance of attention rather than memory processes. — *Behav. a. Neural Biol.*, 1981, v. 33, p. 163—187.
- Christian J. J. Population density and reproductive efficiency. — *Biol. Reprod.*, 1971, v. 4, N 3, p. 248—294.
- Cole H. G., Wolf H. H. The effects of some psychotropic drugs on conditioned avoidance and aggressive behavior. — *Psychopharmacologia*, 1966, v. 8, p. 389—396.
- Cools A. R., Struyker B., Van Rossum J. M. Dopamine receptors. Selective agonists and antagonists of functionally distinct types within the feline brain. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1976, v. 37, p. 283—293.
- Cools A. R., Van Rossum J. M. Minireview. Multiple receptors for brain dopamine in behavioural regulation: concept of dopamine-E and dopamine-I receptors. — *Life Sci.*, 1980, v. 27, p. 1237—1253.
- Corne S. J., Pickering R. W. A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and behavioral response in mice. — *Psychopharmacologia*, 1967, v. 11, p. 65—78.
- Costa E. The present status of neurohumoral transmission. — In: *Neural Regulatory Mechanisms During Aging*. N. Y.: Alan R. Liss, 1980, p. 1—23.
- Costa E., Guidotti A., Mao C. A GABA hypothesis for the action of benzodiazepines. — In: *GABA in nervous system function*/Ed. E. Roberts, T. N. Chase a. D. B. Tower, N. Y.: Raven Press, 1976, p. 413—426.
- Costa E., Guidotti A., Toffano G. Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on GABA receptors. — *Brit. J. Psychiat.*, 1978, v. 133, p. 239.
- Crowcroft P. Mice all over. — London: Foulis, 1966.
- Cutler M. G., Mackintosh J. H., Chance M. R. Behavioural changes in laboratory mice during cannabis feeding and withdrawal. — *Psychopharmacologia*, 1975, v. 44, N 2, p. 173—177.
- Cutler M. G., Mackintosh J. H., Chance M. R. Effects of the environment of the behavioural response of mice to nonataxic doses of ethyl alcohol. — *Neuropharmacology*, 1975, v. 14, p. 841—846.
- Da Vanzo J. P., Daugherty M., Ruckart R., Kang L. Pharmacological and biochemical studies in isolation-induced fighting mice. — *Psychopharmacologia*, 1966, v. 9, p. 210—219.
- Da Vanzo J. P., Sydow M. Inhibition of isolation-induced aggressive behavior with GABA-transaminase inhibitors. — *Psychopharmacology*, 1979, v. 62, p. 23—27.
- Delini-Stula A., Vassout A. The effects of antidepressants on aggressiveness induced by social deprivation in mice. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1981, Suppl. I, v. 14, p. 33—41.
- De Feudis F. V. Environmental theory of drug addiction. — *Gen. Pharmacol.*, 1978, v. 9, p. 303—306.
- De Feudis F. V. Minireview. Environment and central neurotransmitters in relation to learning, memory and behavior. — *Gen. Pharmacol.*, 1977, v. 10, p. 281—286.
- De Wied D. Effects of peptide hormones on behavior. — In: *Frontiers of Neuroendocrinology*. N. Y.: Oxford University Press, 1969, p. 97—140.

ried D. peptides
press. 1970.
Kastin A. J.
of the rat and
hormone. — J. Endo-
C. J., Leonard E.
in the concentrati-
and non-aggressi-
p. 409—413.
Eibl-Eibesfeldt I. Etholo-
Rinehart and Winston.
Echelmann B. S. Role of
chopharmacology of
p. 61—93.
Echelmann B. S., Thoa
1973, v. 6, N 2, p. 143.
Echelmann B. S., Elliot
and Genetic Aspects of
sion. N. Y.: Alan R. L.
Ellison G. D., Bryan K.
6-hydroxydopamine is
1976, v. 3, p. 229—233.
Ely D., Henry J., Jarosz
terns and social roles
p. 263—276.
Essman W. B., Frisone
genesis. — *J. Psychos*
Essman W. B. «Free»
lated mice. — In: A
Amsterdam: Excerpta
Essman W. B. Chang
nicotine in different
p. 199—206.
Essman W. B. Neuroc
mental stimulation.
Essman E. T., Valzell
lated aggressive mo
671.
File S. ACTH, but no
ration. — *Pharmacol*
File S. The use of so
tivity of chlordiaze
p. 219—228.
File S., Pope J. H.
rats. — *Anim. Learn*
File S., Vellucci S. V
using an animal m
File S., Clarke A. In
r?
Fo
r?
Fu
Ga
du
col
Caratt
bia a.
165.
Gessa G.

- De Wied D. Peptides and behavior. — In: Memory and information. N. Y.: Academic Press, 1973, p. 375—389.
- Dupont A., Kastin A. J., Labrie F. et al. Distribution of radioactivity in the organs of the rat and mouse after injection of ^{125}I - α -melanocyte-stimulating hormone. — J. Endocrinol., 1975, v. 64, p. 237—241.
- Earley C. J., Leonard B. E. The effect of testosterone and cyproterone acetate in the concentration of γ -aminobutyric acid in brain areas of aggressive and non-aggressive mice. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1977, v. 6, p. 409—413.
- Eibl-Eibesfeldt I. Ethology: The Biology of Behaviour. — N. Y.: London: Holt, Rinehart and Winston, 1970.
- Eichelman B. S. Role of biogenic amines in aggressive behavior. — In: Psychopharmacology of Aggression/Ed. M. Sandler. N. Y.: Raven Press, 1979, p. 61—93.
- Eichelman B. S., Thoa N. B. The aggressive monoamines. — Biol. Psychiat., 1973, v. 6, N 2, p. 143—164.
- Eichelman B. S., Elliott G. R., Barchas J. D. Biochemical, Pharmacological and Genetic Aspects of Aggression. — In: Biobehavioral Aspects of Aggression. N. Y.: Alan R. Liss, 1981, p. 51—84.
- Ellison G. D., Bryan K. S. Evidence that supersensitivity after recovery from 6-hydroxydopamine is an artifact of isolation housing. — Neurosci. Letters, 1976, v. 3, p. 229—232.
- Ely D., Henry J., Jarosz Ch. Effects of marihuana (9-THC) on behaviour patterns and social roles in colonies of CBA mice. — Behav. Biol., 1975, v. 13, p. 263—276.
- Essman W. B., Frisone J. F. Isolation-induced facilitation of gastric ulcerogenesis. — J. Psychosomat. Res., 1966, v. 10, p. 183—188.
- Essman W. B. «Free» and motivated behaviour and amine metabolism in isolated mice. — In: Aggressive Behaviour/Ed. S. Garattini a. E. B. Sigg. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969, p. 203—208.
- Essman W. B. Changes in cholinergic activity and avoidance behavior by nicotine in differentially housed mice. — Int. J. Neurosci., 1971a, v. 2, p. 199—206.
- Essman W. B. Neurochemical changes associated with isolation and environmental stimulation. — Biol. Psychiat., 1971b, v. 3, p. 141—147.
- Essman E. T., Valzelli L. Brain benzodiazepine receptor changes in the isolated aggressive mouse. — Pharm. Res. Commun., 1981, v. 13, N 7, p. 665—671.
- File S. ACTH, but not corticosterone impairs habituation and reduces exploration. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1978, v. 9, p. 161—166.
- File S. The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs. — J. Neurosci. Methods, 1980, v. 2, p. 219—228.
- File S., Pope J. H. Social interaction between drugged and undrugged rats. — Anim. Learn. Behav., 1974, v. 2, p. 161—164.
- File S., Vellucci S. V. Studies on the role of ACTH and of 5-HT in anxiety, using an animal model. — J. Pharm. Pharmacol., 1978a, v. 30, p. 105—110.
- File S., Clarke A. Intraventricular ACTH reduces social interaction in male rats. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1980, v. 12, p. 711—715.
- Fox M. W. Psychopathology in Man and Lower Animals. — J. Am. Veterinary Med. Ass. (JAVMA), 1971, v. 159, N 1, p. 66—77.
- Fuller J. L. Science Experiential Deprivation and Later Behavior. — Science, 1967, v. 158, N 3809, p. 1645—1652.
- Galambos E., Pfeifer A. K., Gyögy L., Molnar J. Study on the excitation induced by amphetamine, cocaine and α -methyltryptamine — Psychopharmacologia, 1967, v. 11, p. 122—129.
- Garattini S., Valzelli L. Is the isolated animal a possible model for phobia and anxiety? — Progr. Neuro-Psychopharmacol., 1981, v. 5, p. 159—165.
- Gessa G. L. Antidepressants: subsensitivity of dopamine receptors subserving

- sedation. — In: Soviet-Italian Symposium on neuropsychopharmacology. Moscow, 1981, p. 17.
- Gold M., Redmond D., Donabedian R. et al. Increase in serum prolactin by exogenous and endogenous opiate evidence for antidopamine and anti-psychotic effect. — *Am. J. Psychiat.*, 1978, v. 135, p. 1415—1416.
- Goldsmith J. F., Brain P. F., Benton D. Effects of the duration of individual or group housing on behavioural and adrenocortical reactivity in male mice. — *Physiol. a. Behav.*, 1978, v. 21, p. 757—760.
- Grant E. C., Mackintosh J. H. A comparison of the social postures of some common laboratory rodents. — *Behaviour*, 1963, v. 21, p. 246—259.
- Guidotti A., Toffano G., Costa E. An endogenous protein modulates the affinity of GABA and benzodiazepine receptors in rat brain. — *Nature*, 1978, v. 275, n 568—, p. 553—555.
- Haefely W. E. Central action of benzodiazepines: general introduction. — *Brit. J. Psychiat.*, 1978, v. 133, p. 231—238.
- Hardinge M. G., Peterson D. I. The effects of exercise and limitation of movement on amphetamine toxicity. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1963, v. 141, N 2, p. 260—265.
- Harlow H. F., Suomi S. J. Induced depression in monkeys. — *Behav. Biol.*, 1974, v. 12, p. 273—296.
- Heimstra N. Social influence on the response to drugs. II. Chlorpromazine and iproniazid. — *Psychopharmacologia*, 1962, v. 3, p. 72—78.
- Heimstra N., McDonald A. Social influence on the response to drugs. III. Response to amphetamine sulfate as a function of age. — *Psychopharmacologia*, 1962, v. 3, p. 212—218.
- Hodge G. K., Butcher L. L. Catecholamine correlates of isolation induced aggression in mice. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1975, v. 31, p. 81—93.
- Hohn R., Lasagna L. Effects of aggregation and temperature on amphetamine toxicity in mice. — *Psychopharmacologia*, 1960, v. 1, p. 210—220.
- Holst D. V. Sozialverhalten und sozialer stress bei Tupais. — *Umschau*, 1973, Bd. 78, S. 8—12.
- Ishii Y., Natsugoe K., Umezawa H. Pharmacological action FD-008, a new dopamine-b-hydroxylase inhibitor. II. Effects on central nervous system in mice and rats. — *Arzneimittel-Forschung*, 1975, Bd. 25, H. 2, S. 213—215.
- Iuvone P. M., Morasco J., Delanoy R., Dunn A. J. Peptides and conversion of ³H-tyrosine to catecholamines: effects of ACTH-analogues, melanocyte-stimulating hormones and lysine-vasopressin. — *Brain Res.*, 1978, v. 139, p. 131—139.
- Janssen P. A. J., Jageneau A. H., Niemegeers J. E. Effects of various drugs on isolation-induced fighting behavior of male mice. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1960, v. 129, p. 471—475.
- Jones R. B., Nowell N. W. The emotional responses of male laboratory mice to various urinary odors. — *Behav. Biol.*, 1977, v. 19, p. 98—107.
- Kantak K. M., Hegstrand L. R., Eichelman B. Dietary tryptophan modulation and aggressive behavior in mice. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980, v. 12, p. 675—679.
- Kastin A. J., Olson R. D., Schally A. V., Coy D. H. Minireview. CNS effects of peripherally administered brain peptides. — *Life Sci.*, 1979, v. 25, p. 401—414.
- Keller D., Umbreit W. «Permanent» alteration in behavior in mice by chemical and psychological means. — *Science*, 1956, v. 124, p. 723.
- Kletzkin M. An experimental analysis of aggressive-defensive behaviour in mice. — In: *Aggressive Behaviour*/Ed. S. Garattini a. E. B. Sigg Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1969, p. 253—262.
- Knight W. R., Holtz J. R., Sprogis G. R. Acetophenazine and fighting behaviour in mice. — *Science*, 1963, v. 141, p. 830—831.
- Koida M., Nagaoka J., Amagase H., Takahashi M. Influences of MIF and related peptides on the actions of morphine and pentobarbital. — *J. Pharmacodynamics*, 1980, v. 3, N 6, p. 11.

... J. M. S.
... agonist
... 266
... H. W., Hug
... endogenous lig
... Valze
... nuclei in ag
... 277—280.
... W., Rewe
... behaviour in
... 318.
... M. Timid sin
... activity of dru
... M., Kadlesov
... of sodium gamma-
... sleep in rats. — Ac
... M., Sulcova
... and escape in mi
... p. 47—52.
... K., Haut
... sal on subsequent
... J. Psychol., 1967, v
... Lal H. Morphine-wi
... macol. Bull., 1973.
... Le Douarec J. C., B
... ce produced by ce
... a E. B. Sigg. Ar
... Lehman M. N., Ada
... social behaviors o
... 275.
... Leshner A. I., Wall
... activity and int
... 1973, v. 11, p. 705
... Lorenz K. On Aggr
... Luciano D., Lore R.
... J. Comp. Psychol.
... Mackintosh J. H. T
... 1970, v. 18, p. 177
... Mackintosh J. H. I
... Mouse. Symp. Zo
... Malic J. B., Barnet
... aggression in m
... Mandel P., Mack
... sive behavior. —
... N. Y.: Raven Pre
... Mandel P., Kempf
... sion. — In: Aggr
... roach. Milano: S
... Matte A. C., Seife
... «stress» conditio
... Mattila J. Studies
... pharmacol. Toxic
... Meyerson B. J. Co
... exploratory and
... col., 1981, v. 69,
... Meyerson B. J., B
... and sexual beh
... v. 41, p. 64.
... Miczek K. Intras
... chloridiazepoxid

- Koolhaas J. M., Schuurman T., Wiepkema P. R. The organization of intraspecific agonistic behaviour in the rat. — *Progr. neurobiol.* 1980, v. 15, p. 247—268.
- Kosterlitz H. W., Hughes J. Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. — *Life Sci.*, 1975, v. 17, p. 91—96.
- Kostowski W., Valzelli L. Biochemical and behavioral effects of lesions of raphe nuclei in aggressive mice. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1974, v. 2, p. 277—280.
- Kostowski W., Rewerski W., Piechocki T. Effects of some steroids on aggressive behaviour in mice and rats. — *Neuroendocrinology*, 1970, v. 6, p. 311—318.
- Krsiak M. Timid singly-housed mice: their value in prediction of psychotropic activity of drugs. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1975, v. 55, p. 141—150.
- Krsiak M., Kadlesova O., Novakova D., Pacit I., Ostrovskaya R. U. Effect of sodium gamma-hydroxybutyrate on isolation-induced timidity in mice and sleep in rats. — *Activ. nerv. super.*, 1974, v. 15, p. 143—144.
- Krsiak M., Sulcova A., Tomasikova Z. et al. Drug effects on attack, defence and escape in mice. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1981, v. 14, N 1, p. 47—52.
- Lagerspetz K., Hautojarvi S. The effect of prior aggressive or sexual arousal on subsequent aggressive or sexual reactions in male mice. — *Scand. J. Psychol.*, 1967, v. 8, p. 1—6.
- Lal H. Morphine-withdrawal aggression: possible mechanism. — *Psychopharmacol. Bull.*, 1973, v. 9, N 4, p. 21.
- Le Douarec J. C., Broussy L. Dissociation of the aggressive behaviour in mice produced by certain drugs. — In: *Aggressive Behavior*/Eds. S. Garattini and E. B. Sigg. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969, p. 281—295.
- Lehman M. N., Adams D. B. A statistical and motivational analysis of the social behaviors of the male laboratory rat. — *Behaviour*, 1977, v. 61, p. 238—275.
- Leshner A. I., Walker W. A., Johnson A. E. et al. Pituitary adrenocortical activity and intermale aggression in isolated mice. — *Physiol. Behav.*, 1973, v. 11, p. 705—711.
- Lorenz K. On Aggression. — London: Methuen, 1968.
- Luciano D., Lore R. Aggression and social experience in domesticated rats. — *J. Comp. Psychol.*, 1975, v. 88, p. 917—923.
- Mackintosh J. H. Territory formation by laboratory mice. — *Animal Behav.*, 1970, v. 18, p. 177—183.
- Mackintosh J. H. Behaviour of the House Mouse. — In: *Biology of House Mouse*. Symp. Zool. soc. London, 1981, v. 47, p. 337—365.
- Malic J. B., Barnett A. The role of serotonergic pathways in isolation-induced aggression in mice. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1976, v. 5, p. 55—61.
- Mandel P., Mack G., Kempf E. Molecular basis of some models of aggressive behavior. — In: *Psychopharmacology of Aggression*/Ed. M. Sandler. N. Y.: Raven Press, 1979, p. 95—110.
- Mandel P., Kempf E., Mark G. et al. Neurochemistry of experimental aggression. — In: *Aggression and Violence: a psychobiological and clinical approach*. Milano: Saint Vincent, 1981, p. 61—71.
- Matte A. C., Seifert R. Activity of creatine kinase in mice under various «stress» conditions. — *Aggres. Behav.*, 1978, v. 4, p. 19—29.
- Mattila J. Studies on the mechanism of TSH secretion in male rats. — *Acta pharmacol. Toxicol.*, 1981, v. 48, N 4, p. 320—325.
- Meyerson B. J. Comparison of the effects of β -endorphin and morphine on exploratory and socio-sexual behaviour in the male rat. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, v. 69, p. 453—463.
- Meyerson B. J., Berg M. Influence of beta-endorphin on exploratory, social and sexual behaviour in the male rat. — *Acta pharmacol. toxicol.*, 1977, v. 41, p. 64.
- Miczek K. Intraspecies aggression in rats: effects of d-amphetamine and chloridiazepoxide. — *Psychopharmacologia*, 1974, v. 39, p. 275—301.

- Miczek K. A new test for aggression in rats without aversive stimulation. Differential effects of d-amphetamine and cocaine — *Psychopharmacology*, 1978, v. 60, p. 247—259.
- Miczek K., Barry H. Pharmacology of sex and aggression. — In: *Behavioral Pharmacology*/Eds. S. D. Glick a. J. Goldfarb. St. Louis, 1976, p. 176—257.
- Miczek K., Krasiak M. Drug effects on agonistic behavior. — In: *Advances in Behavioral Pharmacology*/Eds. T. Thompson a. P. Dews. N. Y.: Academic Press, 1979, v. 2, p. 87—162.
- Miksic S., Smith N., Lal H. Reduction of morphine-withdrawal aggression by conditional social stimuli. — *Psychopharmacology*, 1976, v. 48, N 1, p. 115—117.
- Milhaud C. L., Klein M. J., Chapouthier G. et al. Elements relatifs a la pharmacologie du comportement social des chimpanzes. Facteurs individuels de variation. — *Exp. animal.*, 1973, v. 6, N 4, p. 238—239.
- Modigh K. Effect of isolation and fighting in mice on the rate of synthesis of noradrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine in the brain. — *Psychopharmacologia*, 1973, v. 33, p. 1—17.
- Moore M. S., Thompson D. M. Acute and chronic effects of cocaine on extinction-induced aggression. — *J. Exp. Analysis Behav.*, 1978, v. 29, p. 308—318.
- Moss R. L. Role of hypophysiotropic neurohormones in mediating neural and behavioral events. — *Fed Proc.*, 1977, v. 36, p. 77—78.
- Moss R. L., McCann S. M. Induction of mating behaviour in rats by luteinizing hormone-releasing factor. — *Science*, 1973, v. 181, p. 177—179.
- Moyer K. E. Kinds of aggression and their physiological basis. — *Commun. Behav. Biol.*, 1968, v. 2, p. 65—87.
- Moyer K. E. The psychobiology of aggression. — N. Y.: Harper and Row, 1976.
- Moyer K. E. Physiology of aggression and implication for control. N. Y.: Raven Press, 1976a, 320 p.
- Moyer K. E., Crabtree J. M. Bibliography of aggressive behavior: a readers guide to the research literature. — N. Y.: Alan R. Liss, 1981.
- Nagawa Y., Miyamoto M., Nagai Y., Narumi S. Mechanism of antipentobarbital action of TRH. — *J. Pharmacodynamics*, 1980, v. 3, N 6, S. 10.
- Ng L. K., Marsden H. M., Colburn R. W., Thoa N. B. Population density and social pathology in mice. Differences in catecholamine metabolism associated with differences in behavior. — *Brain Res.*, 1973, v. 59, p. 323—330.
- Nomoto T., Tonoue T. Action of TRH in the central nervous system. — *J. Pharmacodyn.*, 1980, v. 3, N 6, p. S-9.
- Nomoto T., Hidaka M. The effects of TRH on locomotor activity of rats in different thyroid states. — *Jap. J. Pharmacol.*, 1980, v. 80, 75 p.
- Nomura Y., Oki K. TRH-induced behavioral arousal in developing rats pretreated with 6-hydroxydopa. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980, v. 12, p. 925—930.
- Panksepp J., Meeker R., Bean N. The neurochemical control of crying. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980a, v. 12, p. 437—443.
- Panksepp J., Bean N., Bishop P. et al. Opioid blockade and social comfort in chicks. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980g, v. 13, p. 673—683.
- Panksepp J., Najam N., Soares F. Morphine reduces social cohesion in rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1979, v. 11, p. 131—134.
- Panksepp J., Herman B., Vilberg T. et al. Endogenous opioids and social behavior. — *Neurosci. a. Biobehav. Rev.*, 1980, v. 4, p. 473—487.
- Paterson A. T., Rickerby J., Simpson J., Vickers C. Possible interaction of melanocyte-stimulating hormone (MSH) and the pineal in the control of territorial aggression in mice. — *Physiol. Behav.*, 1980, v. 24, N 5, p. 843—848.
- Pearse A. G. E. The phylogeny of the common peptides. — *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 1980, v. 210, p. 61—62.

V. V. Yares
syndrome.
Luteinizing
hypophyse
1148—114
A. K., Galam
after pretr
and aggregated m
stimulating hormon
antagonism by a t
nology, 1973, v. 11,
Plotnikoff N. P., Kas
ing hormone: neu
hav., 1974, v. 2, p.
Poschlova N., Masek
xytryptamine on so
v. 16, p. 317—321.
Prange A. J., Breese
fects by natural a
tuitary effects. — L
Prange A. J., Looser
ocrine responses
Gen. Psychiat., 197
Psychopharmacology
1979.
Puglisi-Allegra S., M
hydrobromide and
sive behavior in
Puglisi-Allegra S., S
ergic system on s
ce. — Pharmacol.,
Rodgers R. T., Dep
rats. — Pharmacol
Romaniuk E. Neuro
neurobiol. exp., 19
Ross S. B., Ogren
hibitors in mice.
Sakamoto A. Hyper
ting hormone. —
Sandman C. A., K
memory. — In: N
1977, p. 347—359.
Schildkraut J. Bio
predicting respor
of norepinephrin
psychiat. — Neur
Schiorring E. An c
hetamine treated
Schreiber V. The
House, 1963.
Scott J. P. Aggress
Scott J. P. Agonis
v. 6, p. 60—
Scott J.
siol.
Scriabin
fightin
p. 224—2

- Parkov V. V., Yanev S. Brain benzodiazepine receptor changes in rats with isolation syndrome. — *Pharmacol. Res. Comm.*, 1982, v. 14, p. 8.
- Pradj D. W. Luteinizing hormone-releasing factor potentiates lordosis behaviour in hypophysectomized-ovariectomized female rat. — *Science*, 1973, v. 182, p. 1148—1149.
- Präfer A. K., Galambos E. Toxicity and the action of reserpine on brain monoamines after pretreatment with monoamine oxidase inhibitors in isolated and aggregated mice. — *Psychopharmacologia*, 1967, v. 11, p. 130—135.
- Plotnikoff N. P., Kastin A. J. Neuropharmacological test with α -melanocyte stimulating hormone. — *Life Sci.*, 1976, v. 18, p. 1217—1222.
- Plotnikoff N. P., Kastin A. J., Anderson M. S., Schally A. V. Deserpidine antagonism by a tripeptide, L-prolyl-L-leucylglycinamide. — *Neuroendocrinology*, 1973, v. 11, p. 67—71.
- Plotnikoff N. P., Kastin A. J., Schally A. V. Growth hormone release inhibiting hormone: neuropharmacological studies. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1974, v. 2, p. 693—695.
- Poschlova N., Masek K., Krsiak M. Amphetamine-like effects of 5,6-dihydroxytryptamine on social behavior in the mouse. — *Neuropharmacology*, 1977, v. 16, p. 317—321.
- Prange A. J., Breese G. R., Jahnke G. D. Modification of pentobarbital effects by natural and synthetic polypeptides: dissociation of brain and pituitary effects. — *Life Sci.* 1975, v. 16, p. 1907—1914.
- Prange A. J., Loosen P. T., Wilson I. C., Meltzer H. Y. Behavioral and endocrine responses of schizophrenic patients to TRH (Protirelin). — *Arch. Gen. Psychiat.*, 1979, v. 36, N 10, p. 1086—1093.
- Psychopharmacology of Aggression*/Ed. M. Sandler. — N. Y.: Raven Press, 1979.
- Puglisi-Allegra S., Mandel P. Effects of sodium n-dipropylacetate, muscimol hydrobromide and (R, S) nipecotic acid amide on isolation-induced aggressive behavior in mice. — *Psychopharmacology*, 1980, v. 70, p. 287—290.
- Puglisi-Allegra S., Simler S., Kempf E., Mandel P. Involvement of the GABA-ergic system on shock-induced aggressive behavior in two strains of mice. — *Pharmacol., Biochem. a. Behav.*, 1981, v. 14, Suppl. 1, p. 13—18.
- Rodgers R. T., Depaulis A. GABA-ergic influences on defensive fighting in rats. — *Pharmacol., Biochem. Behav.*, 1982, v. 17, p. 451—456.
- Romaniuk E. Neurochemical bases of defensive behavior in animals. — *Acta neurobiol. exp.*, 1974, v. 34, p. 205—214.
- Ross S. B., Ogren S. O. Anti-aggressive action of dopamine-hydroxylase inhibitors in mice. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, v. 28, p. 590—592.
- Sakamoto A. Hypersensitivity induced in albino mice by melanocyte-stimulating hormone. — *Nature*, 1966, v. 211, p. 1370—1371.
- Sandman C. A., Kastin A. J. Pituitary peptide influences on attention and memory. — In: *Neurobiology of sleep and memory*. N. Y.: Academic Press, 1977, p. 347—359.
- Schildkraut J. Biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to pharmacotherapy: preliminary findings from studies of norepinephrine metabolism. Contributions to biochemistry. — *Pharmacopsychiat.* — *Neuro-Psychopharmacol.*, 1974, v. 7, N 2, p. 98—107.
- Schiorring E. An open field study of stereotyped locomotor activity in amphetamine-treated rats. — *Psychopharmacology*, 1979, v. 66, p. 281—287.
- Schreiber V. The Hypothalamo-hypophyseal system. — Prague. CSAS Publ. House, 1963.
- Scott J. P. Aggression. — Chicago, 1958.
- Scott J. P. Agonistic behavior of mice and rats: a review — *Am. Zool.*, 1966, v. 6, p. 683—701.
- Scott J. P., Fredericson E. The causes of fighting in mice and rats. — *Physiol. Zool.*, 1951, v. 24, p. 273—309.
- Scriabine A., Blake M. Evaluation of centrally acting drugs in mice with fighting behavior induced by isolation. — *Psychopharmacologia*, 1962, v. 3, p. 224—226.

- Sheard M.* Psychopharmacology of Aggression. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982.
- Shishido H., Kimishima K.* Central nervous action of TRH. — Jap. J. Pharmacol., 1980, v. 30, Suppl. 32, p. 74 P.
- Siegel R. K.* Studies of hallucinogens in fish, birds, mice and men: the behavior of «psychedelic» populations. — In: Advances in neuro-psychopharmacology. Amsterdam, 1971, p. 311—318.
- Simon P., Boissier J. R.* Evaluating potential antidepressants in animals. — J. Int. Med. Res., 1975, v. 3, Suppl. 3, p. 14—17.
- Silverman P.* The social behaviour of laboratory rats and the action of chlorpromazine and other drugs. — Behaviour, 1966, v. 27, p. 1—38.
- Silverman P.* Barbiturates, Lysergic acid diethylamide, and the social behavior of laboratory rats. — Psychopharmacology, 1966a, v. 10, p. 155—171.
- Silverman P.* Behaviour of rats given a «smoking dose» of nicotine. — Animal Behav., 1971, v. 19, p. 67—74.
- Silverman P.* Animal Behaviour in the Laboratory. — London: Chapman and Hall, 1978.
- Spano P., Riccard F., Memo M., Trabucchi M.* Multiple receptors for dopamine. — In: Soviet-Italian Symposium on neuropsychopharmacology. Moscow, 1981, p. 54.
- Stein L., Belluzzi J.* Brain endorphins: possible role in reward and memory formation. — Fed. Proc., 1979, v. 38, p. 2468—2472.
- Stewart W. J.* Effects of undrugged partners on scopolamine-induced changes in activity and sociability. — Psychopharmacol. Comm., 1976, v. 2, p. 131—139.
- Stoll R. E., Paolino R. M., Bousquet W. F.* Possible role of pheromones in modifying drug response in the mouse. — Life Sci., 1974, v. 15, N 3, p. 543—549.
- Stress and Distress in response to psychosocial stimuli*/Ed. L. Levi. Pergamon Press, 1972.
- Szentagothai J., Flerko B., Mess B., Halasz B.* Hypothalamic regulation of the anterior pituitary gland. — Budapest: Akad. Kiado, 1965.
- Tellegen A., Horn J. M.* Primary aggressive motivation in three inbred strains of mice. — J. Comp. Physiol. Psychol., 1972, v. 78, p. 297—304.
- Tikal K., Benesova O.* Socioactography — a method for quantification of contact behaviour and motor activity of rats in a group and its use in psychopharmacology. — Aktiv. nervosa super. (Praha), 1972, v. 14, p. 4.
- Tinbergen N.* The Study of Instinct. Oxford University Press, 1951.
- Tinbergen N.* Fighting and threat in animals. — New Biol., 1953, v. 14, p. 9—24.
- Tinbergen N.* The functions of territory. Bird Study, 1957, v. 4, p. 14—27.
- Ungar G.* Peptides and behavior. — Intern. rev. neurobiol., 1975, v. 17, p. 37—60.
- Utena H. Y., Machiyama S., Hsu C., Katagiri M., Hirata A.* A monkey model for schizophrenia produced by methamphetamine. — In: Contemporary Primatology. Basel: Karger, 1975, p. 502—507.
- Valzelli L.* The «isolation syndrome» in mice. — Psychopharmacology, 1973, v. 31, p. 305—320.
- Valzelli L.* Psychopharmacology. — N. Y.: Spectrum Publ., 1973a.
- Valzelli L.* Environmental influences upon neurometabolic process in learning and memory. — In: Current Biochemical Approaches to Learning and Memory/Eds. W. Essman a. S. Nakajima, N. Y.: Spectrum Publ., 1973b, p. 29—47.
- Valzelli L.* Psychopharmacology of Aggression. Modern Problems of Psychiatry. — Basel: Karger, 1978.
- Valzelli L.* An Approach to Neuroanatomical and Neurochemical Psychophysiology. — Torino: Edizioni Medico Scientifiche, 1980.
- Valzelli L.* Psychobiology of Aggression and violence. — N. Y.: Raven Press, 1981.

- Valzelli L. Psychopharmacology of Aggression: an Overview. — *Int. Pharmacopsychiat.*, 1981a, v. 16, p. 39—48.
- van Zegeren K. Variation in aggressiveness and the regulation of numbers in house mouse populations. — *Netherlands J. Zool.*, 1980, v. 30, N 4, p. 635—770.
- Verhoeven M. A., Van Praag H. M., Van Ree J. M., De Wied D. Improvement of schizophrenic patients treated with [Des-Tyr¹]- γ -Endorphin (DTyE). — *Arch. gen. Psychiat.*, 1979, v. 36, n 3, p. 294—298.
- Yen H. C. Y., Stanger L., Millman N. Ataractic suppression of isolation-induced aggressive behaviour. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, v. 123, p. 179—185.
- Yoshimura H. Cholinergic mechanisms in scent marking behavior by Mongolian Gerbils (*Meriones unguiculatus*). — *Pharmacol., Biochem. a. Behav.*, 1980, v. 13, p. 519—523.
- Welch B. L., Welch A. S. Aggression and the biogenic amine neurohumors. — In: *Aggressive Behaviour*/Eds. S. Garattini a. E. B. Sigg. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969, p. 188—202.
- Webster J. C., Fox K. A. Diminished aggression by recipients of brain extracts from trained aggressive mice. — *Behav. Biol.*, 1974, v. 12, N 4, p. 567—571.
- Wiegant V. M., Golbern D., Wimersma G., Gispen W. H. Differential behavioral effects of ACTH 4-10 and D-Phe⁷-ACTH 4-10. — *Brain Res. Bull.*, 1978, v. 3, p. 167—170.
- Wilson C. W. M., Mapes R. E. A. The effects of group composition on drug action. — In: *Animal behaviour and drug action*. CIBA Found. Symp., London, 1964, p. 238—248.
- Zwirner P. P., Porsolt R. D., Loew D. M. Inter-group aggression in mice. A new method for testing the effect of centrally active drugs. — *Psychopharmacologia*, 1975, v. 45, N 2, p. 133—138.

Valdman A. V., Poshivalov V. P. Pharmacological regulation of intraspecies behaviour. — Leningrad, Meditsina, 1984. — p., il.

Valdman A. V. — Academician of the USSR Acad. Med. Sci., Doctor of Medical Sciences, Director of Institute of Pharmacology, Moscow. Poshivalov V. P. — Doctor of Medical Sciences, Chief of Pharmacological Division of Central Scientific Research Laboratory, Pavlov Medical Institute, Leningrad.

The current problems of modern psychopharmacology and pharmacology are discussed in the book. Methodological, theoretical and experimental aspects of psychopharmacological investigations of intraspecies behaviour are analysed. The authors present the original experimental data on the influence of some prototypes of psychotropic drugs (neuroleptics, tranquilizers, psychostimulants, antidepressants) on intraspecies aggression, defense and sociability. Ethological method and computerized analysis of behavioural events were used to estimate objectively the spectrum and mechanisms of psychotropic drugs effects. The new possibilities of preclinical estimation of chemical substances in animal modes of group behaviour are described. The role of GABA-ergic, catecholaminergic, serotonergic, peptidergic (opiate-like, hypothalamic-pituitary) systems in the control of aggression and defense is reviewed.

The book is intended for pharmacologists, physiologists, psychiatrists, psychologists and ethologists.

The book contains 68 figures, 32 tables.

Список сокращений
Предисловие

Глава 1. Методы моделирования и коррекция

Методология
внутривидовых
Экспериментальных
Исследований
психотропных

Глава 2. Фармакологические средства

Описание
атлас для
Разработки
данных, полученных
Комплексным
наблюдением
Значимости
фармакологических

Глава 3. Фармакологические средства и фармакология

Количественная
Качественная
Фармакология

Глава 4. Фармакологические средства на

ГАМК-ергическая
защита и
Катехоламины
защита и
Серотонинергическая
общительная
Холинергическая
защита

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Предисловие	4
Глава 1. Методологические, теоретические и экспериментальные аспекты моделирования патологии поведения и ее фармакологическая коррекция	6
Методологические аспекты экспериментальной психофармакологии внутривидового поведения	6
Экспериментальное моделирование патологии поведения у животных (внутривидовые аспекты)	13
Изучение фармакологических профилей (спектров) активности психотропных средств в эксперименте	21
Глава 2. Фармакоэтологические методы исследования психотропных средств	28
Описание и систематизация элементов поведения — этологический атлас для фармакологических исследований	29
Разработка методов регистрации и анализа внутривидового поведения, принципов оценки эффектов психотропных средств	42
Комплексное изучение внутривидового и индивидуального поведения на модели длительной изоляции животных	52
Значимость этологических методов для экспериментальной психофармакологии	66
Глава 3. Групповые факторы в реализации эффектов психотропных средств и фармакологический контроль поведения группы	67
Количественный состав групп и эффект психотропных средств	67
Качественный состав групп и эффект психотропных средств	75
Фармакологический контроль поведения группы	79
Глава 4. Действие нейрофармакологических и нейрохимических средств на внутривидовую агрессию, защиту и общительность	91
ГАМК-ергические системы в контроле внутривидовой агрессии, защиты и общительности	92
Катехоламинергические механизмы внутривидовой агрессии, защиты и общительности	99
Серотонинергические механизмы внутривидовой агрессии, защиты и общительности	105
Холинергические системы в интеграции внутривидовой агрессии, защиты и общительности	111
	207

Глава 5. Фармакоэтологические спектры и нейроэтологические механизмы действия основных прототипов психотропных средств 114

Этологические спектры психодепрессантов и психостимуляторов при их однократном введении	114
Этологические спектры психодепрессантов и психостимуляторов в условиях длительного введения	134
Этологический подход к анализу действия антидепрессантов	146
Прикладные аспекты использования этологического подхода к анализу спектров действия психотропных средств	152

Глава 6. Этологические аспекты действия нейропептидов на внутривидовое поведение 157

Роль нейропептидов в контроле внутривидового поведения	157
Этологические аспекты действия опиатоподобных пептидов	161
Этологические аспекты действия гипоталамо-гипофизарных пептидов	170
Заключение	185
Список литературы	191

АРТУР ВИКТОРОВИЧ ВАЛЬДМАН,
ВЛАДИМИР ПАВЛОВИЧ ПОШИВАЛОВ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
ВНУТРИВИДОВОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Заведующая редакцией *Р. С. Горяинова*
Редактор *В. А. Гусель*
Художественный редактор *А. И. Приймак*
Переплет художника *В. В. Белякова*
Технический редактор *Л. Б. Резникова*
Корректор *Р. И. Гольдина*

ИБ № 3321

Сдано в набор 03.02.84. Подписано в печать 04.09.84. М-24342. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. 13,0 усл. печ. л. 13,0 усл. кр.-отт. 14,34 уч.-изд. л. Тираж 1360 экз. Заказ 64. Цена 2 р. 50 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение, 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.

...ские мет...	
...ств	
...амуляторов	114
...уляторов	114
...ентов	134
...хода к аза	146
...	152
на внутри-	
...	157
ния	157
идов	161
рных пеп-	170
...	185
...	191

ИДМАН,
ИВАЛОВ

ПЯЦИЯ
ДЕНИЯ

Горяинова
А. Гусель
И. Приймак
Белякова
Резникова
Гольдина

ИБ № 3321

Формат
интературная.
4 уч.-изд. л.
ена 2 р. 30 к.
издательство
Ленинград
расова, д. 10.
на Грудного
еская книга
ростанном ко-
ной торговле
и проспект 22

2p 50k

1

